

Die Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff und
deren Behandlung

vorgelegt von

Edwin Scheer
—

aus

Rottweil am Neckar

Jahr

1981
—

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität München.

Vorstand: Prof. Dr. W. Forth

Die Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff und
deren Behandlung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig - Maximilian - Universität zu München

vorgelegt von

Edwin Scheer

aus

Rottweil am Neckar

Jahr

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Weger
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Forth
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: **13.11.1981**



MEINEN ELTERN

GEWIDMET

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

Seite

VORBEMERKUNG

I EINLEITUNG

II	PHYSIKALISCH-CHEMISCHE DATEN VON TETRACHLORKOHLENSTOFF	1
	1. Synonyma	1
	2. Physikalische Eigenschaften	1
	3. Chemische Eigenschaften	2

III	VERWENDUNG UND HERSTELLUNG	3
III. 1.	Verwendung	3
III. 2.	Wirtschaftliche Bedeutung	4
III. 3.	Herstellung	5
III. 4.	Hersteller und Bezugsquellen	5

IV	NACHWEISVERFAHREN	6
IV. 1.	Chemische Nachweisverfahren	6
IV. 2.	Physikalische Nachweisverfahren	8
IV. 2.1.	Infrarot-Analyse	8
IV. 2.2.	Nachweis durch Gaschromatographie	9

V	STOFFWECHSELVERHALTEN	10
V. 1.	Resorption	10
V. 2.	Ausscheidung	16

VI	WIRKUNGSCHARAKTER UND TOXIZITÄT	18
VI. 1.	Wirkungscharakter und Toxizität an der Leber	18
VI. 1.1.	Metabolismus von CCl_4 an der Leber	18
VI. 1.2.	Pathobiochemie der Leber bei akuter Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff - Überblick	23

VI. 1.3. Pathobiochemie der Leber bei akuter Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff - Zusammenhang struktureller und funktioneller Veränderungen	26
VI. 1.3.1. Wirkung auf die Proteinsynthese	26
VI. 1.3.2. Wirkung auf die Fettsäuresynthese	28
VI. 1.3.3. Wirkung auf die Mitochondrien	29
VI. 1.3.4. Wirkung auf die Lysosomen	30
VI. 1.3.5. Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel	32
VI. 1.3.6. Wirkung auf die Entgiftungsfunktion der Leber	32
VI. 1.3.7. Wirkung auf die Syntheseleistung der Leber	33
VI. 1.4. Morphologische und funktionelle Veränderungen an der Leber unter chronischem Einfluß von Tetrachlorkohlenstoff	33
VI. 2. Wirkungscharakter und Toxizität an weiteren Organen	35
VI. 2.1. Niere	35
VI. 2.2. Magen-Darmbereich	36
VI. 2.3. Pankreas	37
VI. 2.4. Herz und Kreislauf	37
VI. 2.5. Lungen	38
VI. 2.6. Zentralnervensystem	38
VI. 3. Einfluß äußerer Faktoren auf Wirkungscharakter und Toxizität	39
VII HISTOPATHOLOGISCHE UND MAKROPATHOLOGISCHE BEFUNDE BEI DER VERGIFTUNG MIT TETRACHLORKOHLNSTOFF	42
VIII DIE SYMPTOMATIK DER VERGIFTUNG MIT TETRACHLORKOHLNSTOFF	47
VIII. 1. Die Symptomatik der Akuten Vergiftung	47
VIII. 1.1. Aufnahme von Tetrachlorkohlenstoff durch Inhalation und Ingestion - Differenzen und Gemeinsamkeiten im Ablauf	47
VIII. 1.2. Klinisches Bild der Leberschädigung bei akuter Vergiftung	50
VIII. 1.3. Klinisches Bild der Nierenschädigung bei akuter Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff	53
VIII. 1.4. Klinisches Bild bei Resorption von Tetrachlorkohlenstoff über die Haut	57
VIII. 2. Die Symptomatik der subakuten Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff	57
VIII. 3. Die Symptomatik der chronischen Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff	58
VIII. 4. Differentialdiagnostische Probleme bei der Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff	59
VIII. 5. Prognose und Verlauf der Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff	61

IX	THERAPIE DER VERGIFTUNG MIT TETRACHLORKOHLSTOFF	63
IX. 1.	Erstmaßnahmen	64
IX. 2.	Maßnahmen zur Giftelimination	65
IX. 2.1.	Magenspülung	65
IX. 2.2.	Forcierte Abatmung	65
IX. 3.	Behandlung des Akuten Nierenversagens	68
IX. 4.	Behandlung der toxischen Leberschädigung	75
IX. 5.	Neue therapeutische Wege im Bereich der Therapie der Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff	76
IX. 5.1.	Verhinderung der Entstehung von Radikalen - Antidote: Disulfiram, N, N-Diphenyl-phenyl-diamin, (DPPD), C ₆ S, Pyrazol, SKF-525 A, Cysteamin	77
IX. 5.2.	Einschränkung der toxischen Stabilisierung der Leberzellmembran	78
IX. 5.3.	Einschränkung der toxischen Wirkungen von CCl ₄ durch "Radikalfänger", die die beim Metabolismus von CCl ₄ entstehenden Radikale binden	79
X	SICHERHEITSBESTIMMUNGEN	82
XI	ANHANG: FALLBERICHT EINES PATIENTEN MIT AKUTER TETRA- CHLORKOHLSTOFFVERGIFTUNG UND LETALEM AUSGANG	83
XI. 1.	Beispiel: Patient W. T. (1354/79)	83
XI. 1.1.	Anamnese	83
XI. 1.2.	Frühere Erkrankungen	83
XI. 1.3.	Aufnahmebefund	84
XI. 1.4.	Toxikologische Diagnostik	84
XI. 1.5.	Überblick über das klinische Bild zwischen Gift- aufnahme und Exitus	85
XI. 1.6.	Komplikationen	86
XI. 1.6.1.	Niere	86
XI. 1.6.2.	Gastrointestinale Symptome	87
XI. 1.6.3.	Herz und Kreislauf	87
XI. 1.6.4.	Lungen	88
XI. 1.6.5.	Bewußtseinslage / Neurologischer Status	91
XI. 1.6.6.	Störungen der Blutgerinnung	94
XI. 2.	Kontrollen	94
XI. 3.	Therapeutische Übersicht	94
XI. 3.1.	Giftelimination	94
XI. 3.2.	Konservative Behandlung des akuten Leberversagens	96
XI. 3.3.	Behandlung der übrigen Komplikationen	96

	Seite
XI. 4. Histopathologische und makropathologische Befunde (Sektionsprotokoll 177/79)	97
XI. 4.1. Leber	97
XI. 4.2. Gastrointestinalbereich	98
XI. 4.3. Lungen	98
XI. 4.4. Nieren	99
XI. 4.5. Gehirn	99
XI. 4.6. Sonstige Befunde	100
XI. 5. Todesursache	100
XI. 6. Epikrise	100
 XII DAS AKUTE LEBERVERSAGEN BEI DER VERGIFTUNG MIT TETRA- CHLORKOHLENSTOFF - THERAPIE MIT ANTITHROMBIS III - NEUERE ERGEBNISSE	 101
XII. 1. Leber und Haemostase	101
XII. 2. Akutes Leberversagen (ALV)	102
XII. 3. Leber, Verbrauchskoagulopathie (DIG) und AT III	103
 XIII ZUSAMMENFASSUNG	 105
 XIV VERZEICHNISSE	 108
1. Verzeichnis der Referenzwerte	108
2. Verzeichnis der Abkürzungen	110
3. Verzeichnis der Abbildungen	111
 XV VERZEICHNIS DER VERWENDETEN LITERATUR	 112

VORBEMERKUNG

Wichtige Hinweise bezüglich Inhalt und Aufbau dieser Arbeit sowie eine Vielzahl von Anregungen und Kritik verdanke ich Herrn Privatdozent Dr. Vogel, II. Med. Klinik, Klinikum Rechts der Isar.

Darüberhinaus stellte mir Privatdozent Dr. Vogel zur aktuellen Ausgestaltung der Arbeit Ergebnisse aus seinen wissenschaftlichen Arbeiten zur Verfügung.

Soweit ich mich daher in dieser Arbeit auf seine wissenschaftlichen Resultate beziehe, habe ich die entsprechenden Passagen mit dem Vermerk "Referiert nach Privatdozent Dr. Vogel" versehen.

I EINLEITUNG

CCl_4 findet als Lösungs- und Reinigungsmittel in der Industrie und im Haushalt weite Verwendung. Durch seine hervorragende Fettlöslichkeit eignet es sich besonders zur Extraktion von Fetten und Alkaloiden, es wird daher in der Farben-, Lack- und Gummiindustrie angewandt. Im Haushalt dient es als Fleckentferner, als Reinigungsmittel für Teppichböden; es kann in Bohnerwachs, Harzen und Politur enthalten sein. Wegen seiner hohen Toxizität wurde CCl_4 mehr und mehr durch das weniger toxische Tetrachloräthylen ersetzt.

Als Bestandteil in Feuerlöschgeräten fand CCl_4 wegen seiner Unbrennbarkeit als Feuerlöschmittel Verwendung. Auch als Insektenvernichtungsmittel wird CCl_4 angewandt. Als Bestandteil von Medikamenten zur Behandlung von Wurmerkrankungen, sowie als Haarwaschmittel ist es heute obsolet.

CCl_4 ist die häufige Ursache der toxisch bedingten Anurie und gilt als das Mittel der Wahl zur Herstellung toxischer Lebernekrosen im Tierexperiment.

II PHYSIKALISCH-CHEMISCHE DATEN VON TETRACHLORKOHLNSTOFF

1. Synonyma: Tetrachlormethan, Perchlormethan,
Necatorina, Benzinoform;
in der Technik: "Tetra" (43)

2. Physikalische Eigenschaften: (51)

Molekulargewicht:	153,84
Schmelzpunkt:	-22,8° C
Siedepunkt bei 760 mm Hg:	76,7° C
Spezifisches Gewicht des Dampfes:	1,59
Dampfdichte (beim Siedepunkt):	5,508 kg/m ³
Dampfdruck: bei 20° C 91 mm Hg	Bis zum Siedepunkt ± 100 mm Hg Zunahme
bei 30° C 143 mm Hg	pro 10° C Temperaturanstieg
Verdampfungszahl:	4,0 (Äther = 1)
Dichte der Flüssigkeit bei 20° C bezogen auf Wasser bei 4° C:	1,5947 kg/l
Löslichkeit von Tetrachlorkohlenstoff:	
in Wasser bei 25° C	1,16 g/kg entspricht 0,080 Massenprozent
oder:	1 Teil CCl ₄ in 2,000 Teilen Wasser
Löslichkeit von Wasser in CCl ₄ :	
bei 25° C	0,013 Massenprozent

3. Chemische Eigenschaften: (51)

CCl_4 ist eine farblose, neutrale, unbrennbare, relativ flüchtige Flüssigkeit mit starkem Lichtbrechungsvermögen. Der Geruch ähnelt dem des Chloroforms, ist aber eher herb als süßlich, so daß beide Substanzen in der Ausatemungsluft deutlich voneinander unterschieden werden können. Bei Raumtemperatur, auch in Gegenwart von Licht und Luft, ist CCl_4 relativ beständig. Während seine Löslichkeit in Wasser nur gering ist (ca. 1,2 g/l bei 25° Celsius), mischt es sich leicht mit Chloroform, Äther, Benzin, Alkohol und hat eine hohe Affinität zu Lipiden.

CCl_4 reduziert Fehlingsche Lösung nicht und zeigt im Gegensatz zu Chloroform bei Erwärmung mit Naphtol und Natriumhydroxid keine Farbreaktion. Es wird weder von kalter Schwefelsäure noch von starker Salpetersäure angegriffen, zersetzt sich allerdings unter dem Einfluß von Kaliumhydroxid in konzentrierter alkoholischer Lösung zu Kaliumchlorid, Kaliumcarbonat und Wasser.

In offenen Flammen (1000 - 1100° C) zersetzt sich CCl_4 zu Salzsäure, Kohlenstoff und Phosgen. Diese Zersetzung findet auch an heißen Metallen und Metallverbindungen oberhalb etwa 250° C statt, wobei sich merkliche Mengen Phosgen bilden (v. OETTINGEN, 1964, (39)). Erhitzen von 18 bzw. 41 mg CCl_4 /l Luft durch eine Benzinflamme führt zur Freisetzung von 0,0004 mg Phosgen/l bzw. 0,004 mg Phosgen/l. Die Phosgenbildung durch CCl_4 ist die höchste unter den chlorierten Wasserstoffen.

Bei höheren Temperaturen, leichter noch in Gegenwart von chloraufnehmenden Verbindungen zerfällt es nach der Gleichung: $2 \text{CCl}_4 + 2 \text{CCl}_2 \rightarrow 4 \text{CCl}_2 + 2 \text{Cl}_2$.

Mischungen von Zinkstaub und CCl_4 (Berger-Gemisch) brennen nach Initialzündung ohne Rauch- und Nebelentwicklung ab;

mit Aluminiumpulver sind spontane Explosionen bekannt geworden. Mit Wasser und Stickstoff bildet CCl_4 eine Additionsverbindung.

Technisch wichtigste Reaktion ist neben den synthetischen Reaktionen (III. 1.) die Umsetzung von "Tetra" mit wasserfreiem Fluorsasserstoff in flüssiger Phase in Gegenwart von Antimontrifluorid oder in der Gasphase über Aluminium und Chromfluoride. Von den vier bekannten Chlormethanen ist CCl_4 am oxidationsempfindlichsten.

III VERWENDUNG UND HERSTELLUNG

III. 1. Verwendung: (39, 43, 51)

CCl_4 wird heute zum überwiegenden Teil, etwa 80 %, für die Herstellung von Fluorkohlenwasserstoffen und damit zur Produktion von Kühlmitteln (Frigeon, Freon) (12) und Pflanzenschutzmitteln (DDT) verwendet. Die ehemals wichtigen Gebiete Reinigung und Feuerlöschmittel spielen wegen der hohen Toxizität und der Oxidationsempfindlichkeit von "Tetra" in Flammen keine Rolle mehr (Bildung von Phosgen).

"Tetra" findet bei Telomerisationsreaktionen als Kettenüberträger Anwendung. Technisches Interesse für die Nylon-7-Synthese hat das Telomerisationsprodukt von 1 Mol/Tetra und 3 Mol/Äthylen, welches Zwischenprodukt für die Aminoheptansäure (Nylon-7) ist.

CCl_4 hat ein ausgezeichnetes Lösungsvermögen für Öle, Fette, Harze, Wachse, Peck, Bitumen, Teer, Asphalt und für Polymere, z. B. Äthylzellulose und Rohgummi. Wegen seiner hohen Toxizität ist die Verwendung als Lösungsmittel in der BR Deutschland gemäß BGBl IS 1609 auf die Fälle beschränkt, wo es nicht durch ein anderes, in seinen Eigenschaften vergleich-

bares, weniger toxisches Mittel ersetzt werden kann. Wichtig ist seine Verwendung als Lösungsmittel für Chlor, so bei der Herstellung von Chlorkautschuk. Beschränkte Anwendung findet "Tetra" auch für den chlorierenden Aufschluß von bestimmten oxidischen Erzen; zum Raffinieren von Metallschmelzen (Cu, Al), in der Pharmazie (frühere Verwendung als Antihelminthikum) und in der Schädlingsbekämpfung (z. B. in Italien "Granosan": 30 % CCl_4 und 70 % Dichloräthan).

Die handelsüblichen Tetra-Qualitäten sind von hoher Reinheit (99,9 %) und enthalten für spezielle Verwendung oft noch einen Stabilisator, hauptsächlich Amine. Handelsnamen sind Asordin, Benzinoform, Chlorasol, Katarin, Phonepine, Phönixin, Pyrene, Spectrol, Tetracol, Tetraform.

Trockenes CCl_4 wird unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in Behältern aus Eisen oder rostfreiem Stahl gelagert, gleiches gilt für den Transport. Im übrigen sind die Bestimmungen für den Versand von "Tetra" in der "Verordnung über gefährliche Arbeitsstoffe" (BGBl. IS 1609 vom 17.9.1971) enthalten. Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit CCl_4 siehe "Merkblätter der Berufsgenossenschaft ZH 1/129; ZH 1/222 (1972); ZH 1/425 (1971).

III. 2. Wirtschaftliche Bedeutung: (51)

In den Statistiken der Hersteller tauchen die Produktionszahlen von CCl_4 häufig nur in Sammelposten zusammen mit anderen Stoffen auf, bzw. werden gar nicht angeführt, wenn CCl_4 zur Weiterverarbeitung für bestimmte Produkte verwendet wird. Über die Ostblockländer liegen fast keine Angaben vor.

Unter diesen Vorbehalten läßt sich die Weltproduktion im

Jahre 1975 mit ca. 1,1 Millionen Tonnen angeben. Größter Hersteller sind die USA mit einer Jahresproduktion (1975) von 452087 t.

III. 3. Herstellung: (51)

Es werden an dieser Stelle nur die wirtschaftlich relevanten Verfahren angegeben:

- a) durch thermische Chlorierung von Methan
- b) durch Hochdruckchlorolyse. Herstellung von CCl_4 durch Hochtemperaturchlorierung von Methan und durch chlorierende Spaltprodukte von Kohlenwasserstoffen.
- c) Chlorierung von Schwefelkohlenstoff.

III. 4. Hersteller und Bezugsquellen: (19)

Baker Chemikalien; USA: J.T.Baker Co. Philipsburg, N.Y.

BRD: D-6080 Groß-Gerau

Brenntag AG; D-4330 Mülheim/Ruhr

Chemische Werke Hüls AG; D-4370 Marl

Clericus, Ziehl u. Co.; D-8500 Nürnberg

Dahmann; D-5650 Solingen

Deutsche Solvay-Werke GmbH; D-5650 Solingen

Ernesco Zentralverwaltung; D-6500 Frankfurt

Gaquoin und Reuter GmbH; D-6450 Hanau

Gunter, Schröder u. Co.; 21 Hamburg 90

Haak; D-7100 Heilbronn

Helm; D-6110 Dieburg

Hoechst AG; 6 Frankfurt 80

Holtraco; 2 Hamburg 13

Jäkle Chemie; D-8500 Nürnberg

Karlbow; 6 Frankfurt 61

Kaysan und Wagner; D-3500 Kassel-Bettenhausen

Keller; D-7800 Freiburg

Kertess-Chemie; D-3000 Hannover

Krämer und Martin KG; D-5200 Siegburg

Organa Chemie; 2 Hamburg 70

Rühl Chemische Fabrik; D-6382 Friedrichsdorf

IV NACHWEISVERFAHREN

IV. 1. Chemische Nachweisverfahren:

Das von FEIGL referierte Nachweisverfahren beschränkt sich auf eine Darstellung der Fuijwara-Reaktion, welche zunächst nur zum Nachweis von Chloroform verwendet wurde. Die Methode eignet sich zum Nachweis von CCl_4 in Destillaten aus Gewebeproben, Körperflüssigkeiten, sowie besonders im Urin und in der Ausatemungsluft (2).

Das Prinzip dieser Nachweisreaktion besteht in der Addition der Polyhalogenverbindung CCl_4 an das Stickstoffatom des Pyridinringes in Gegenwart von Alkalilauge, wobei nach kurzem Erwärmen eine Farbreaktion zustande kommt. Die Konstitution der farbigen wasserlöslichen Produkte ist nicht bekannt. Da nach HUNOLD/SCHÜTTLEIN 1960 (26) die Fuijwara-Reaktion für den quantitativen Nachweis von CCl_4 nur mit Einschränkung verwendbar ist, wurde sie für diesen Zweck mehrfach abgewandelt und erweitert.

Reinster CCl_4 läßt sich nachweisen (39), indem man die Probe mit 10 ml Pyridin sowie 0,4 ml 0,1 n Natronlauge versetzt. Nach gutem Durchmischen wird das mit einem Korkstopfen verschlossene Reagenzglas 15 min im siedenden Wasser-

bad erhitzt. Hierauf werden 5 ml destilliertes Wasser zugegeben. Abkühlung erfolgt unter fließendem Wasser bei Raumtemperatur. Für die quantitative Auswertung wird die Absorption unter Verwendung eines Grünfilters (z. B. Ilford Nr. 604) gemessen. Der Gehalt an CCl_4 kann einer Referenzkurve entnommen werden. Ähnlich sind die Nachweisverfahren für CCl_4 und Chloroform in Luft und Boden (12) sowie in Getreideerzeugnissen (33). HABGOOD und POWELL 1961 (50) entwickelten ein Verfahren, welches die Bestimmung von CCl_4 in Blut und Gewebe aufgrund der Fuijwara-Reaktion ermöglicht. Die Blut- bzw. Gewebprobe wird dabei mit Wasser verdünnt, mit Dampf destilliert und das erzeugte Destillat in einem Zylinder mit Toluol aufgefangen. Durch Toluol wird der Halogenanteil aus dem Destillat extrahiert. Nach Absetzung der beiden Phasen voneinander wird die Pyridinschicht abpipetiert und der Toluolextrakt mit Pyridin und NaOH analog der Fuijwara-Reaktion versetzt. Hierauf wird die optische Dichte der Lösung im Spektrometer bestimmt und mittels einer Referenzkurve die Anwesenheit und der Gehalt an CCl_4 ermittelt. Diese Methode ist spezifisch für Chloroform, CCl_4 und Trichloräthylen. Eine Weiterentwicklung der Fuijwara-Reaktion stellt die einfache Suchreaktion für polyhalogenierte Kohlenwasserstoffe nach von CLARMANN dar. Gegenüber der ursprünglichen Methode können mit diesem Verfahren die häufigen Störeinflüsse sicher ausgeschaltet werden. Zudem ist für den Reaktionsablauf fast keine Hitzezufuhr notwendig.

2 - 3 NaOH-Plättchen werden in Aqua dest. aufgelöst, 1 - 2 ml Pyridin zugegeben und die Mischung vorsichtig über der Sparflamme eines Bunsenbrenners unter Schütteln erhitzt. Hierbei ist darauf zu achten, daß die Pyridinschicht praktisch farblos ist, andernfalls wird die Reaktion durch Verunreinigung der Glasgeräte, durch Lösungsmitteldämpfe in der Laborluft oder durch das nicht mehr frische Pyridin verfälscht. Ist der störungsfreie Ablauf der Reaktion somit

gewährleistet, wird nach Zugabe von 1 - 2 ml der zu prüfenden Flüssigkeit erneut erhitzt. Bei positivem Ausfall stellt sich eine Farbreaktion ein. (Laborunterlagen Toxikologische Abteilung im Klinikum Rechts der Isar)

Eine einfache Nachweismöglichkeit für Chloroform, Trichloräthylen und CCl_4 ist der Isonitril-Test. In der CCl_4 -haltigen Flüssigkeit wird Anilin, sowie 20 % NaOH-Lösung zugegeben. Bei positivem Ergebnis stellt sich ein fauliger Geruch nach Phenylisonitril ein (2).

IV. 2. Physikalische Nachweisverfahren:

Ein einfacher und spezifischer Nachweis ist mit Hilfe des Drägerschen Prüfröhrchens Tetra 5 C (Meßbereich 5 - 60 ppm) möglich. Aufwendiger ist die Methode von ELKINS 1965 (8). Sie beruht auf der Adsorption von CCl_4 auf Silizium-Gel. Das Gemisch wird in Isopropylalkohol hydrolysiert. Hierauf erfolgt Zugabe von KOH und Phenolphthalein. Die Lösung wird mit 6 n Essigsäure versetzt. Nach Zugabe von Kaliumchromat wird mit Silbernitrat titriert, bis Farbumschlag nach Gelb stattfindet. Dabei werden 85 % des in CCl_4 enthaltenen Chlors als anorganisches Chlorid zurückgewonnen.

IV. 2.1. Infrarot-Analyse:

STEWART 1960 (49) gelang es, die Brauchbarkeit der Infrarotspektroskopie für den qualitativen und quantitativen Nachweis von CCl_4 und Äthanol im Blut nachzuweisen. Nach inhalatorischer Verabreichung von 5000 ppm CCl_4 an Kaninchen wurde 1. CCl_4 mittels C_2S aus dem Blut extrahiert und 2. sowohl im Spektrometer als auch im Szintillationszähler qualitativ und quantitativ bestimmt. Dabei erwies sich C_2S als ausgezeichnetes Extraktionsmittel für CCl_4 . Im Szintillations-

zähler konnten kleinste Mengen des - radioaktiv markierten - CCl_4 nachgewiesen werden. Insgesamt erwies sich die von STEWART entwickelte Methode als ein sehr spezifisches Nachweisverfahren für CCl_4 . Gleichfalls von STEWART wurde CCl_4 in der Ausatemungsluft mittels Infrarotanalyse bestimmt.

Bei einer 29 Jahre alten Patientin, die 0,6 ml eines Gemisches bestehend aus zwei Teilen CCl_4 und 1 Teil Methanol getrunken hatte, stellte sich ein exponentieller Abfall der CCl_4 -Konzentration in der Ausatemungsluft während der über 400-stündigen Meßdauer ein. Während die anfängliche Konzentration von CCl_4 ca. 3 ml/l Ausatemungsluft betrug, war nach 400 Std. mittels des von STEWART dargestellten Verfahrens noch eine Konzentration von 0,2 ml/l Luft feststellbar.

IR Bandenschlüssel nach dem spec finder des Sadtler Katalogs in: Sadtler Research Laboratories Inc. (USA)

Standard Spectra; Index 1972

1) Coblentz Society Spectra

- a) Carb. Tet. 6999 (Prismenspektrum)
- b) Carb. Tet. 6470 (Prismenspektrum)
- c) Carb. Tet. 6469 (Prismenspektrum)

2) Sadtler

- a) Carb. Tet. 2210 (Prismenspektrum) / 302 (Gitterspektrum)
- b) Carb. Tet. 6521 CCl_4 -Dampf (Pr.sp.) / 302 (G.spektrum)
- c) Carb. Tet. 2210 Tetrachlormethan (Pr.sp.) / 302 (G.sp.)

IV. 2.2. Nachweis durch Gaschromatographie

Hierzu wurde von CURRY 1961 (10) eine Methode erarbeitet, die die Trennung sowie die qualitative und quantitative Be-

stimmung von Äther, Halothan, Chloroform, CCl_4 , Äthanol, Aceton, Trichloräthylen, Paraldehyd bei toxikologisch signifikanten Dosen aus Geweben, Blut, Urin ermöglicht. Das Prinzip des Verfahrens beruht auf der Eigenschaft der obengenannten Stoffe, aufgrund ihres hohen Flüssigkeitsgrades aus Geweben und Flüssigkeiten hinauszudiffundieren, wodurch sie selektiv durch organisches Material gebunden werden können. Das Probenmaterial (1 ml) wird in eine Apparatur (Pye Model 104 Säule; Perkin Elmer Biochemical) zu (0,5 g) festem Kaliumcarbonat gegeben. Nach Schütteln und Erwärmen auf 70°C in heißem Wasser (1 min) wird eine 1 ml Luftprobe mittels einer Injektionsspritze entnommen und in den Gaschromatographen gegeben, der mit 10 % Siliziumöl angefüllte Säulen bei Raumtemperatur enthält. Die Identifizierung des Giftes geschieht durch Messung der charakteristischen Retentionszeit, dem Zeitpunkt also, bis zu dem die Substanz aus der Probenflüssigkeit hinausdiffundiert und gasförmig vorliegt (Retentionszeit von CCl_4 : 3 min). Der zweite Abschnitt des Analysenganges besteht im Nachweis der Substanz mit Kontrollproben.

V STOFFWECHSELVERHALTEN

V. 1. Resorption:

Die meisten Vergiftungen mit CCl_4 erfolgen durch Inhalation (33, 47). Diese Art der Aufnahme führt, verglichen mit anderen Möglichkeiten der Giftaufnahme (oral, percutan) am schnellsten zur Resorption.

STEWART (49) untersuchte in einem Experiment mit Kaninchen, in dem die Tiere, zu Gruppen eingeteilt, über ein spezielles Inhalationssystem CCl_4 -Dämpfen zwischen 2500 - 5000 ppm ausgesetzt waren, zu bestimmten Zeitpunkten die Höhe des CCl_4 -Blutspiegels und stellte fest, daß die Konzentration

von CCl_4 im Blut fast direkt der CCl_4 -Dampfkonzentration proportional war. Nach diesem Ergebnis würde die aufgenommene Menge von CCl_4 durch die Höhe der Konzentration in der Atemluft bestimmt.

Dieses Ergebnis bestätigte die früheren Untersuchungen von Mc COLLISTER 1951 (33) an weiblichen Affen. Er legte in seiner Versuchsanordnung fest, daß die Tiere während 139, 300 und 344 min einer CCl_4 -Dampfkonzentration von 46 ppm (ca. 0,28 mg/l) ausgesetzt wurden. CCl_4 wurde dabei radioaktiv markiert. Die Ausatemungsluft der Tiere wurde kontinuierlich gesammelt; desgleichen wurden Proben von Blut, Urin, Fäzes während des Experimentes und in den folgenden Tagen entnommen und die Aktivität von ^{14}C bestimmt.

Die Verteilung von CCl_4 in den Geweben wurde nach Abschluß der Versuches gewessen. Messungen der Aktivität von CCl_4 /100 ml Blut ergaben, daß selbst nach 350 Stunden p. e. noch keine Sättigung des Blutes erreicht war: selbst zu diesem Zeitpunkt wies die Kurve noch einen ansteigenden Verlauf auf.

Die Tatsache, daß die geringe Löslichkeit von CCl_4 im Blut einen schnellen Partialdruckausgleich zwischen flüssiger und gasförmiger Phase erwarten läßt, begründete Mc COLLISTER mit der schnellen Entfernung von CCl_4 aus dem Blut durch Bindung an die Organlipide. Von OETTINGEN 1964 (39) stellte in einem Versuch mit Hunden fest, daß die Sättigung des Blutes bei einer CCl_4 -Konzentration von 15 000 ppm erst nach 300 min eintrat. Er errechnete daraus einen Verteilungskoeffizienten von $3,6 \frac{\text{mg/l Blut}}{\text{mg/l Luft}}$.

POWELL 1964 (38) ermittelte für menschliches Blut, welches in vitro bei 37° C mit 500 - 5000 ppm (= 0,33 - 3,44 mg/100 ml) äquilibriert wird, einen Verteilungskoeffizienten

von 1,8 - 2,5 (Halothan: 2,5). Seine Beweisführung, daß für eine gegebene Blutprobe der Verteilungskoeffizient $\frac{\text{CCl}_4 \text{ (Luft)}}{\text{CCl}_4 \text{ (Blut)}}$ konstant ist, Veränderungen im CCl_4 -Blutspiegel somit nur Folge funktioneller, physiologischer Vorgänge sein können, stützt die Annahme von Mc COLLISTER, womit er das Ausbleiben der Sättigungskonzentration im Blut bei seinen Affenversuchen (schnelle Bindung an Organlipide) begründete. In dem von Mc COLLISTER durchgeführten Experiment fanden sich nach 40 min Konzentrationen von 0,05 mg CCl_4 /100 ml Blut, die nach 80 min auf ca. 0,105 mg CCl_4 /100 ml Blut anstiegen und nach 270 min 0,297 mg CCl_4 /100 ml Blut erreichten.

Die Analyse der Blutproben ergab:

Der überwiegende Anteil des inhalatorisch aufgenommenen CCl_4 liegt in physikalisch gebundener Form vor (72,7 %). Es ist nicht bekannt, an welchen Teil der Plasmafraktionen die restlichen 27,3 % gebunden werden.

Die mittlere Absorptionsrate von CCl_4 wurde von Mc COLLISTER in seinem Versuch mit 0,022 mg/kg KG/min angegeben. Die Tiere absorbierten von der gesamten dargebotenen Menge an CCl_4 durchschnittlich 0,4 %. In früheren Experimenten (39) wurde nachgewiesen, daß die Absorptionsrate von CCl_4 durch die Lungen mit der Dauer der Exposition abnimmt und schließlich ein Gleichgewichtszustand erreicht wird, welcher mit höheren Konzentrationen von CCl_4 schneller erreicht werden kann. STEIN 1970 (47) nimmt an, daß bei Inhalation innerhalb von 1 - 3 Stunden 70 % der absorbierten Menge von CCl_4 zellulär fixiert sind. Aufgrund der hohen Lipidaffinität von CCl_4 sind davon besonders die parenchymatösen Organe mit hohem Lipidgehalt betroffen. Mc COLLISTER 1951 (33) ermittelte nach Abschluß seines Experiments, in dessen Verlauf weibliche Affen während 300 min CCl_4 -Dampf von 46 ppm inhalierten, die Gewebsverteilung von CCl_4 . Die höchste Konzentration wies dabei das Fettgewebe auf (2,46 mg CCl_4 /100 g Gewebe; Ver-

teilungskoeffizient 7,94 bezogen auf Blut = 1). Es folgten

Leber (0,94 mg CCl_4 /100 g Gewebe; Vert.koeff. 0,03);

Knochenmark (0,93 mg CCl_4 /100 g Gewebe; Vert.koeff. 3,0);

Blut (0,31 mg CCl_4 /100 ml; Vert.koeff. 1);

Gehirn (0,3 mg CCl_4 /100 g Gewebe; Vert.koeff. 0,97);

Niere (0,23 mg CCl_4 /100 g Gewebe; Vert.koeff. 0,47);

Herz (0,14 mg CCl_4 /100 g Gewebe; Vert.koeff. 0,45);

Milz (0,10 mg CCl_4 /100 g Gewebe; Vert.koeff. 0,13);

Knochen (0,04 mg CCl_4 /100 g Gewebe; Vert.koeff. 0,13).

Diese Reihenfolge in der Organverteilung entspricht m. E. histologischen Befunden am Menschen.

Es wurden folgende Konzentrationen an CCl_4 gefunden:

Leber: 14,2 mg %

Magen: 6,3 mg %

Muskel: 4,6 mg %

Darm: 4,1 mg %

Lunge: 3,9 mg %

Niere: 3,2 mg % .

Auch DUME 1969 (17), NIELSEN 1965 (38) geben die Reihenfolge der Organkonzentration von CCl_4 analog den Ergebnissen von STEWART an: der größte Anteil des aufgenommenen CCl_4 wird im Fettgewebe gebunden; es folgen Leber, Nieren, Gehirn, Knochenmark.

Laut STEIN 1970 (47) ist die Konzentration von CCl_4 im Fettgewebe um den Faktor 20 höher als in anderen Geweben. In Experimenten mit Hunden (39) wurde hingegen die höchste CCl_4 -Konzentration im Knochenmark gefunden. Die Konzentration in Leber, Milz, Pankreas betragen nur 1/5 dieses Wertes. Nach

von OETTINGEN 1964 (38) ergibt sich bei inhalatorischer Aufnahme von CCl_4 die höchste Konzentration im Gehirn; erst dann folgen Herz, Leber, Blut. RECKNAGEL 1967 (41) gibt unter Einbeziehung von Rattenversuchen die Gewebsverteilung als Funktion der Art der Giftaufnahme, der Konzentration des Giftes und der Dauer der Exposition an.

Die Resorption von CCl_4 aus dem Gastrointestinalbereich nach oraler Aufnahme erfolgt laut DUME 1969 (17) langsamer als über die Lungen. ROBBINS 1964 (38) stellte in Experimenten an Hunden fest, daß bei oraler Aufnahme von CCl_4 der größte Anteil von CCl_4 im Dünndarm, nur wenig im Colon und am wenigsten im Magen resorbiert wurde. Durch vorherige oder gleichzeitige Aufnahme fettreicher Mahlzeiten wird der Prozeß der Aufnahme im Gastrointestinaltrakt beschleunigt, gleiches gilt für Alkohol. In Gegenwart von Fett gelangt ein größerer Anteil von CCl_4 in den Ductus thoracicus, so daß CCl_4 unter Umgehung der Leber in den Blutkreislauf eintreten kann. Nach Injektion in den Dünndarm erschien (33) CCl_4 nach wenigen Minuten in der Ausatemungsluft. Hierbei wurde das Konzentrationsmaximum nach 1 Stunde gemessen; die weitere Ausscheidung erfolgte langsam über einen längeren Zeitraum.

Gleichzeitige Aufnahme von Alkohol sowie chronischer Alkoholabusus beschleunigen die Resorption von CCl_4 . BACKWINKEL 1974 (4) führt diesen Tatbestand darauf zurück, daß kontinuierliche Alkoholfuhr zu einer Proliferation des glattwandigen Endoplasmatischen Retikulums in der Leber, dem Ort der Metabolisierung von CCl_4 führt, sowie zu einer damit einhergehenden gesteigerten Aktivität mikrosomaler Enzyme. Die dadurch bewirkte beschleunigte Metabolisierung von CCl_4 erhöht das Konzentrationsgefälle Blut/Lebergewebe und damit die Eliminationsgeschwindigkeit aus dem Blut. Die gleiche Wirkung wird durch vorherige Gabe von Phenobarbital erzeugt (22). Für die beschleunigte Resorption von CCl_4 aus dem

Gastrointestinalbereich und durch die Lungen in Gegenwart von Alkohol wird die Umwandlung und nachfolgende Verbindung von CCl_4 und Alkohol zu Äthylchloroform verantwortlich gemacht (37).

STEWART 1960 (49) stellte in seinen Versuchen mit Kaninchen fest, daß bei vorheriger Gabe von Äthanol die CCl_4 -Konzentration im Blut nach 4 Stunden signifikant höher war (ca. 1/3) als bei den Tieren, denen nur CCl_4 verabreicht worden war.

Resorption durch die Haut:

Die Resorption durch die Haut ist sehr gering. Mc COLLISTER 1951 (33) verabreichte in einem Versuch mit Affen einem weiblichen Versuchstier eine Konzentration von 485 ppm CCl_4 (= 3,06 mg/l) während einer Zeitspanne von 240 min an einem umschriebenen Hautareal, sowie nach dem gleichen Verfahren einem männlichen Versuchstier eine Konzentration des Giftes von 1150 ppm (= 7,24 mg/l) während 270 min. Nach 24, 48, 120 Stunden sowie am Ende des Experiments wurden Blutproben sowie Proben der Ausatemungsluft entnommen.

Nach 240 min wurde am weiblichen Affen eine CCl_4 -Konzentration von 0,012 mg/100 ml Blut und 0,008 mg CCl_4 /l Ausatemungsluft gemessen.

Diese Werte entsprechen denjenigen, die bei Affen nach 10 min bei 46 ppm CCl_4 -Dampfexposition gemessen wurden. Am männlichen Versuchstier wurden nach 270 min eine CCl_4 -Konzentration von 0,030 mg CCl_4 /100 ml Blut entsprechend einer CCl_4 -Konzentration im Blut nach inhalatorischer Exposition von 1150 ppm nach 24 Stunden gemessen. Die CCl_4 -Konzentration in der Ausatemungsluft zu diesem Zeitpunkt betrug 0,0030 mg CCl_4 /l Ausatemungsluft.

Nach 24 bzw. 48 Stunden p. e. fanden sich bei keinem der

beiden Versuchstiere meßbare Mengen CCl_4 in Blut und Ausatemungsluft.

Beim Menschen sind früher Vergiftungsfälle mit CCl_4 in Haarshampoos bekanntgeworden, wobei CCl_4 durch die Kopfhaut resorbiert wurde.

DUME 1969 (17) stellt in einer vergleichenden Übersicht der fünf Lösungsmittel CCl_4 , Tetrachloräthylen, Methylchlorid, Trichloräthylen fest, daß nur CCl_4 in genügender Menge durch die Haut resorbiert wird, um Vergiftungssymptome hervorzurufen.

V. 2. Ausscheidung:

Der größte Teil des aufgenommenen CCl_4 wird unverändert über die Lungen ausgeschieden. Mc COLLISTER 1951 (33) stellte in seinem Experiment mit Affen fest, daß 51 % der absorbierten CCl_4 -Menge innerhalb 1800 Stunden nach Beendigung der Exposition über die Ausatemungsluft abgegeben wurden und zwar 40 % als unverändertes CCl_4 und 11 % als CO_2 . STEIN 1970 (47) gibt den Anteil an der Gesamtausscheidung der über die Lungen insgesamt abgegeben wird sogar mit 90 % an.

Im 2. und 3. Teil seines Experiments ließ Mc COLLISTER weiblichen Affen durch eine besondere Atemvorrichtung CCl_4 -Dampf von 46 ppm (= 0,315 mg/l) während 139 bzw. 344 min inhalieren. Nach Beendigung des Experiments wurde die ausgeatmete Luft während der ersten 2 und 3 Stunden gesammelt; im 2. Fall während der folgenden 29 Tage.

Im 1. Teil des Experiments (Versuchstiere mit 46 ppm während 139 min) nahm die Konzentration an CCl_4 im Blut bereits nach 10 min um 12 % ab; nach 120 min um 18 %. Im 2. Teil des

Experiments (Versuchstiere mit 46 ppm während 344 min) waren 18 Stunden p. e. bereits 21 % der absorbierten Gesamtmenge durch Ausscheidung als CO_2 und unverändertes CCl_4 über die Lungen eliminiert. Die im 2. Teil des Experiments während 180 Stunden p. e. gesammelte Ausatemungsluft enthielt insgesamt 0,011 mg/l CCl_4 . Davon lagen 0,0025 mg/l als CO_2 vor. 8 Tage p. e. gingen die Verlaufskurven aus Experiment 1 und 2, Gesamt- CCl_4 /100 ml Blut, bei einer Konzentration von ca. 0,01 mg CCl_4 /100 ml Blut ineinander über und zeigten im folgenden einen sehr langsamen, flachen Verlauf, der auf eine entsprechend verzögerte Ausscheidung des Rest- CCl_4 schließen läßt.

Die Elimination über die Lungen weist also folgende 3 Besonderheiten auf:

1. Der größte Anteil der absorbierten Menge wird auf diesem Weg eliminiert.
2. CCl_4 wird auf diesem Wege überwiegend unverändert ausgeschieden.
3. Die Ausscheidungsrate ist initial sehr hoch, nimmt im folgenden rasch ab und bewegt sich dann über einen längeren Zeitraum auf einem gleichmäßigen Plateau; folgt also einer Kinetik 1. Ordnung.

Diese Resultate werden durch Beobachtungen anderer Autoren bestätigt. STEWART 1963 (48) stellt in dem von ihm geschilderten Fall einen initial raschen Abfall der CCl_4 -Konzentration in der Ausatemungsluft fest. Frühere Experimente (39) setzen die Ausscheidungsrate von CCl_4 höher an: 78,7 % der inhalierten Menge sollen während der ersten 6 Stunden ausgeschieden werden. BEAMER 1964 (38) hält fest, daß nach Inhalation von radioaktivem CCl_4 -Dampf 48 Stunden p. e. kein CCl_4 im Blut und 6 Tage p. e. keines mehr in der Ausatemungsluft mehr nachzuweisen ist.

Ausscheidung in Fäzes und Urin:

Erhebliche Mengen von CCl_4 werden über Urin und Stuhl ausgeschieden. Mc COLLISTER 1951 (33) fand bei Affen, die 344 min CCl_4 -Dampf von 46 ppm ausgesetzt waren, am 1. Tag nach Beendigung des Experiments Werte von 1,72 mg CCl_4 /100 ml Urin, die noch am selben Tag auf ca. 0,5 mg/100 ml zurückgingen und im Verlauf des 2. Tages auf 0,2 mg/100 ml abnahmen. Noch 12 - 15 Tage p. e. waren sowohl in Stuhl wie im Urin CCl_4 nachweisbar. In der Fäzes erreichte die Ausscheidung von CCl_4 mit 1,1 mg/100 g am 2. Tag ihren Höhepunkt, zeigte aber hier am 3. Tag einen steilen Abfall (von 1,1 mg/100 g auf 0,7 mg/100 g).

Die Aufschlüsselung der metabolischen Produkte im Urin in Prozent der Gesamtaktivität in der Urinprobe ergab, daß nach Exposition von 46 ppm/ CCl_4 -Dampf während 282 min 3,3 % als Harnstoff, 1,7 % als Carbonat und 94,3 % als nichtflüchtiger Bestandteil vorlagen. 10 Stunden p. e. mit der gleichen CCl_4 -Dampfkonzentration fanden sich 10,2 % der Gesamtaktivität der Urinprobe als Harnstoff und 1,3 % als Carbonat. Eine Analyse der nichtflüchtigen CCl_4 -Fraktion im Urin gelang Mc. COLLISTER nicht. Er konnte lediglich ausschließen, daß es sich um eine Aminosäure oder um Harnstoff handelte. Das Substrat erwies sich hydrolysabel mit Schwefel und Salzsäure.

VI WIRKUNGSCHARAKTER UND TOXIZITÄT

VI. 1. Wirkungscharakter und Toxizität an der Leber:

VI. 1.1. Metabolismus von CCl_4 an der Leber:

Das zentrale Ereignis im Metabolismus von CCl_4 ist die "oxidative Dehalogenisierung". Sie findet vorwiegend in

der Leber, aber auch in anderen Organen statt und stellt den Prozeß der "Giftung", damit die eigentliche Voraussetzung für die toxische Wirksamkeit von CCl_4 dar. Ihr Ergebnis ist die Umwandlung in hochreaktive Metaboliten; Cl und insbesondere CCl_3 (Trichlormethyl) (1, 34, 42).

An der Leberzelle wird durch diesen Vorgang die autokatalytische Desintegration der Membranlipide durch Lipoperoxidation in Gang gesetzt. Die Abfolge der einzelnen Reaktionsschritte ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Sicher ist, daß CCl_4 aufgrund seiner Lipidlöslichkeit in die Parenchymzelle der Leber eindringt und zuerst irreversibel an die Membranlipide einer "sensiblen" Rezeptorstelle des Endoplasmatischen Retikulums bindet (16). Hierauf bildet CCl_4 mit dem besonders in der Membran des glatten Endoplasmatischen Retikulums gelegenen Monooxygenase-Enzyms Cytochrom-P-450 einen Komplex. Nur die oxidierte Form des Enzyms vermag mit CCl_4 eine Bindung einzugehen. Dieser Schritt erfordert NADPH als Cofaktor und erwies sich in vitro durch CO vollständig hemmbar (52). Daß die Aktivierung von CCl_4 auch am rauhen ER stattfindet, konnte SLATER in Rattenversuchen nachweisen 1966 (45). Der Komplex bestehend aus Cytochrom-P-450 und CCl_4 wird nunmehr durch die Cytochrom-P-450-Reduktase in Gegenwart von NADPH reduziert. Bei diesem Reaktionsschritt vollzieht sich zugleich die oxidative Dehalogenisierung von CCl_4 als homolytische Spaltung einer C-Cl-Bindung; es entstehen die reaktionsfähigen Radikale Cl und CCl_3 . Trichlormethyl wurde in Elektronen-Spin-Resonanzuntersuchungen sowohl in vivo als auch in vitro direkt nachgewiesen (17). An die Bildung der reaktionsfähigen Metaboliten schließt sich nunmehr der Prozeß der autokatalytischen Lipoperoxidation an. Die Membran des Endoplasmatischen Retikulums zeichnet sich durch eine hohe Dichte mehrfach ungesättigter Fettsäuren aus, deren Doppelbindungen durch Methylenbrücken verbunden

sind. Die Wasserstoffatome, welche an den Methylenbrücken zwischen den Doppelbindungen lokalisiert sind, bilden den Angriffspunkt des freien Radikals: der Fettsäurekette wird an dieser Stelle ein H-Atom entrissen; es entsteht Chloroform (42), sowie ein freies Fettsäureradikal. Die Umlagerung des freien radikalischen Elektrons innerhalb des Fettsäureradikals führt zu einer Dienkonjugation, welche durch eine charakteristische Absorptionsbande im UV nachgewiesen werden kann (Wellenlänge max. 233 nm). RECKNAGEL et al. konnten diese Dienkonjugation bei Ratten 90 min nach CCl_4 -Exposition in den Lipiden der Lebermikrosomen nachweisen (42).

Der nächste Schritt besteht in der Bildung eines freien organischen Peroxids durch Anlagerung von Sauerstoff. Da Sauerstoff selbst ein Radikal mit zwei freien Elektronen ist, verläuft die Reaktion zum freien organischen Peroxid bzw. Hydroperoxid sehr schnell. Bei den gebildeten Peroxiden bzw. Hydroperoxiden handelt es sich in der Regel um sehr instabile Verbindungen. Sie durchlaufen eine Reihe sehr komplexer und weitgehend unaufgeklärter Reaktionen, die letztlich zur homolytischen Spaltung einer C-Cl-Bindung führt, wobei sehr reaktionsfähige Aldehyde und Ketone entstehen, wie z. B. Malonaldehyd. Die Existenz dieser Verbindung wurde in vivo 2 Stunden nach CCl_4 -Exposition nachgewiesen (14).

Die zwei neugebildeten freien Radikale, die Resultat des geschilderten Reaktionsablaufes sind, greifen ihrerseits benachbarte Methylenbrücken an. Ist dieser Prozeß einmal eingeleitet, so pflanzt er sich autokatalytisch fort.

Die Methylenbrücken der mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind normalerweise beständig dem Angriff freier Radikale ausgesetzt, welche im Stoffwechsel z. B. der Leberzelle entstehen. Der Übergang zu einer autokatalytischen Reaktionskette mit Lipoperoxidation, Desintegration der Lipide,

Membranschädigung etc. wird indes u. a. durch die Gegenwart von Antioxidantien wie z. B. Alpha-Tocopherol, Glutathion etc. verhindert. Im Falle der CCl_4 -Vergiftung wird dieser Schutzmechanismus der Zelle durch das plötzliche Auftreten einer sich rapid fortpflanzenden Anzahl freier Radikale "überrannt" (42).

Die Wirkung von CCl_4 auf die Lipide der Zellenmembranen besonders der Leber, und hier zunächst derjenigen der Mikrosomenfraktion führt zu einer charakteristischen Änderung des Verteilungsmusters der Triglyceride und Phospholipide, wobei der Anteil der Phospholipide und mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Verhältnis zu dem der Triglyceride abnimmt. Auch dieser Befund stützt die Annahme, daß der Wirkungsmechanismus von CCl_4 in der dargestellten Weise, also durch Lipoperoxidation erfolgt. MAY 1967 (42) stellte in Rattenversuchen nach CCl_4 -Intoxikation in der Mikrosomenfraktion einen beträchtlichen Schwund von Arachidonsäure, Docosahexansäure sowie Linolensäure fest. Innerhalb von 90 min nach CCl_4 -Applikation in vivo ist bei Ratten der Anteil von Arachidonsäure an den Phospholipiden der Mikrosomenfraktion um 20 % vermindert; nach 24 Stunden sinkt der Anteil von Arachidonsäure an der Gesamtmenge der Leberphospholipide um 33 % (42).

Nach intragastischer Applikation ist CCl_4 bereits 10 min p. e. (14) in den Phospholipiden der Mikrosomenfraktion, also am Endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle nachweisbar. Die Desintegration der Lipide führt zu Membranschädigung am ER 1 Stunde p. e.; an den Mitochondrien 4 - 6 Stunden p. e.; an den Lysosomen 15 Stunden p. e..

Eine indirekte Bestätigung der These, daß die Toxizität von CCl_4 dessen metabolische Umwandlung in reaktive Metaboliten zur Voraussetzung hat, ergibt sich zum einen durch die therapeutische Wirkung von Antioxidantien wie alpha-

Tocopherol, Propylgallat, Phenothiazine; SKF-225 A, N, N'-Diphenyl-p-phenyldiamin, Cysteamin (s. auch Kap. "Therapie"), zum anderen durch die Steigerung der toxischen Wirkungen von CCl_4 nach Vorbehandlung mit Phenobarbital. Durch letztere Maßnahme stieg in Rattenversuchen von FRIMMER 1973 (22) im Verhältnis zu alleiniger CCl_4 -Intoxikation (10g CCl_4) der K-Verlust der Leberzellen um 1/3, die Leberschwellung um mehr als 1/3, die relative Minderung der Perfusionsrate in % des Ausgangswertes lag um mehr als die Hälfte unter den Werten, die nur mit CCl_4 -Verabreichung erreicht wurden.

Phenobarbital stimuliert die Synthese mikrosomaler Enzyme, sorgt dadurch für eine schnellere metabolische Umsetzung von CCl_4 , welche das Ausmaß der Lipoperoxidation verstärkt. Diese Wirkung trat bei Ratten in vivo sowohl nach oraler wie nach inhalatorischer Aufnahme auf (14).

Die therapeutische Wirkung einer proteinarmen, fettarmen und kohlehydratreichen Kost erklärt sich möglicherweise gleichfalls aus der Wirkung dieser diätetischen Faktoren auf die Synthese mikrosomaler Enzyme. Erhöhte Fett- und Proteinzufuhr erhöht u. a. die Bildungsrate des Cytochrom-P-450-Systems, eine wesentliche Bedingung für den hepatotoxischen Mechanismus von CCl_4 .

Einen zweiten, indirekten Nachweis für die Annahme, daß die Toxizität von CCl_4 an dessen metabolische Umwandlung durch mikrosomale Enzyme gebunden sein muß, lieferte DAWKINS 1963 (22), indem er neugeborenen Ratten CCl_4 verabreichte. Aufgrund der noch nicht vorhandenen Funktionsfähigkeit des Leberenzymsystems blieben Leberverfettung und Lebernekrose aus. Für den Metabolismus von CCl_4 steht dessen Umsetzung in der Leber im Vordergrund. Zwar finden sich, wenn auch in geringerer Konzentration, die membrangebundenen Enzyme der Biotransformation in der Niere, Lunge und im Intestinum. Die Voraussetzungen für die Biotransformation sind jedoch in der Leber besonders günstig, denn sie gehört

zu den am besten durchbluteten Geweben. Das lockere Lückenendothel der Sinusoide und die porenreiche Membran der Parenchymzellen ermöglichen einen intensiven Stoffaustausch. Das glatte Endoplasmatische Retikulum, welches die höchste Konzentration an Monoxygenasen aufweist, kommt zudem hauptsächlich in der Leber, in steroidsynthetisierenden Zellen (Nebennierenrinde), daneben nur noch in der Skelettmuskulatur vor. Es besteht eine deutliche Parallele zwischen dem Ausmaß der CCl_4 -Wirkung in den einzelnen Geweben und der darin vorhandenen Aktivität der mikrosomalen Enzyme, die für die Aktivierung von CCl_4 verantwortlich sind (14).

Die homolytische Spaltung von CCl_4 , die Bildung reaktionsfähiger Radikale mit nachfolgender Lipoperoxidation ist der entscheidende metabolische Vorgang besonders für die Hepatotoxizität von CCl_4 . Daneben wird ein Teil des absorbierten CCl_4 durch Biotransformation heterolytisch gespalten. Bei diesem Vorgang entsteht Phosgen (21), welches in höheren Konzentrationen zu toxischem Lungenödem führen kann. Der durch oxidative Dehalogenierung entstandene Metabolit CCl_3 soll durch Dimerisierung auch in Hexachloräthan umgewandelt werden können (14). Hexachloräthan wurde bei CCl_4 -Intoxikation in Geweben und in der Gallenflüssigkeit von Kaninchen gefunden. Laut ULLRICH et al. 1975 (22) soll durch Spaltung eines CCl_3 -Anions ein Dichlorcarben entstehen.

VI. 1.2. Pathobiochemie der Leber bei akuter Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff - Überblick

Da die Leberschädigung im Zentrum der toxischen Wirkungen von CCl_4 steht, sei im folgenden die Sequenz der Ereignisse in ihrem zeitlichen Ablauf, ihren morphologischen und funktionellen Folgeerscheinungen zusammengefaßt. Die Geschwindigkeit des Eintritts der morphologischen Veränderungen, nicht aber deren Aufeinanderfolge ist dosisabhängig.

Nach intragastrischer Applikation von CCl_4 bei der Ratte (42) kommt es bereits 30 min p. e. zu einer Störung des Lipidstoffwechsels mit Akkumulation der Triglyceride. In der ersten Stunde p. e. sind Störungen am Endoplasmatischen Retikulum, der hepatischen Proteinsynthese, sowie ein Absinken der Aktivität mikrosomaler Enzyme festzustellen. Bereits nach 2 - 4 Stunden hat sich der Kalziumgehalt der Lebermitochondrien verdoppelt, steigt im folgenden weiter steil an und beträgt 40 Stunden p. e. das 15-fache der Ausgangskonzentration.

Mit der Erhöhung des Kalziumgehaltes sind Störungen der Elektrolytverteilung und Schwellung der Leberzelle verbunden. Die Schwellung der Parenchymzellen verengt die Lebersinusoiden und führt zur O_2 -Mangelversorgung der zentrolobulären Region. Die Glykogenspeicher der Leber entleeren sich. Nach 5 - 10 Stunden öffnet sich die Membran der Lysosomen, deren Enzyme erscheinen im Zytoplasma. Schäden an den Mitochondrien sind 10 Stunden p. e. feststellbar, die 12 Stunden p. e. zentrolobulär deutlich erkennbar sind. "Ballonzellen" treten auf. Nach 24 Stunden p. e. ist eine deutliche zentrolobuläre Nekrose erkennbar, die bereits die Hälfte des Lobulus einnimmt.

Nekrose zentraler und Verfettung peripherer Läppchenabschnitte kennzeichnen das histologische Bild der schweren toxischen Leberparenchymschädigung, welche im späteren Stadium der Vergiftung durch das Auftreten entzündlicher Infiltrate, Bindegewebswucherungen und Leberzellregenerate ergänzt werden (siehe auch Kap. VII).

Aus der Fülle der Daten über die Beziehung zwischen Enzymaktivitätsänderungen im Blut und den zugrundeliegenden morphologischen Schädigungen bei CCl_4 -Intoxikation seien im folgenden zusammenfassend einige allgemeine Bestimmungen über dieses Verhältnis dargestellt (14, 15, 40).

- Die im Zytoplasma der Leberzelle gelöst vorliegenden Enzyme (SGOT; SGPT) zeigen einen nahezu sofortigen Aktivitätsanstieg im Serum schon bei initialer Schädigung des Parenchyms. Dies ist ein Hinweis darauf, daß die Schädigung der Leberzellenmembran ein frühzeitiges Ereignis im Verlauf der CCl_4 -Intoxikation darstellt. Der Anstieg dieser Enzyme geht einer Änderung der morphologischen Struktur der Zelle (Nekrose) voraus.
- Strukturgebundene Enzyme erscheinen erst nach einer Latenzperiode (ca. 20 Stunden) im Serum, die gewöhnlich mit - mikroskopisch feststellbaren - nekrotischen Vorgängen einhergeht. Die Zeitspanne bis zum Auftreten dieser Enzyme variiert mit dem Eintritt der Schädigung an den Suborganellen (Mitochondrien; Lysosomen; Mikrosomen; Nuclei).
- Die Beibehaltung einer hohen Enzymaktivität hängt ab von der Art des betroffenen Enzyms. Die Transaminasen zeigen über einen längeren Zeitraum hinweg ungewöhnlich hohe Aktivität im Serum, nicht dagegen die Dehydrogenasen. Die Verabreichung einer einzelnen Dosis CCl_4 führt im Tierversuch (Ratten) zu einem Maximum der Enzymaktivität nach 16 - 24 Stunden.
- Mit Ausnahme einiger Mitochondrialer Enzyme ist die Aktivitätszunahme im Serum nicht von einer gleichzeitigen Abnahme der Aktivität dieser Enzyme in der Leber begleitet. Beispiel: Dem frühzeitigen Aktivitätsanstieg der Transaminasen im Serum entspricht eine gleichsinnige Erhöhung im Leberparenchym. Als Erklärung wird eine Induktion der Synthese der Transaminasen durch CCl_4 vermutet (40).
- Es besteht allgemein eine logarithmische Beziehung zwischen dem Anstieg der Enzymaktivität im Serum und dem Ausmaß der Leberschädigung, gemessen an der Anzahl der nekrotisch geschädigten Zellen.

VI. 1.3. Pathobiochemie der Leber bei akuter Vergiftung
mit Tetrachlorkohlenstoff - Zusammenhang
struktureller und funktioneller Veränderungen

VI. 1.3.1. Wirkung auf die Proteinsynthese:

Der Metabolismus von CCl_4 zeigt, daß das Endoplasmatische Retikulum den ersten Angriffspunkt von CCl_4 an der Leberzelle darstellt (42). Bereits 20 min nach Verabreichung des Toxins löst sich die m-RNA von der Oberfläche der Ribosomen und diffundiert ins Cytosol. Die der Oberfläche des rauhen ER anliegenden Ribosomen sind dadurch nicht mehr fixiert; sie lösen sich ab und zerfallen in kleinere Einheiten. Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge zeigen, daß anstelle des 80 S-Ribosomen-Sedimentationskoeffizienten nunmehr 54 S subunits vorliegen.

Die Ultrastruktur des granulären ER weist also bei CCl_4 -Intoxikation allgemeine Verformung und Degranulierung der Oberfläche, sowie Loslösung der Polysomen und deren Zerfall in kleinere Einheiten auf. Die intrahepatische Proteinsynthese wird durch diese Vorgänge erheblich beeinträchtigt. Besonders betroffen hiervon ist die zentrolobuläre Leberregion, wobei die Einschränkung der Proteinsynthese einen dosisabhängigen Verlauf zeigt.

Bei Verabreichung von 0,002 - 0,1 ml CCl_4 /kg KG an Ratten sinkt nach 2 Stunden die Inkorporation von radioaktiv markierten ^{14}C -Aminosäuren wie Glycin und Leucin in Plasma-Albumin, Fibrinogen und Gamma-Globulin, sowie in die Leberproteine erheblich (14) ab. Gleiche Beobachtungen wurden hinsichtlich des Stoffwechsels der radioaktiv markierten Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin gemacht.

Die Beeinträchtigung der Proteinsynthese in der Leber betrifft insbesondere die VLDL-Fraktion im Plasma.

($d < 1,0063$). Die verminderte Inkorporation von Leucin ist weiterhin ein Hinweis darauf, daß die Fraktion der Beta-Lipoproteine, welche als Apoprotein der Lipid-Transportproteine fungieren, am nachhaltigsten von der Schädigung betroffen sind. Da die Bereitstellung der VLDL-Proteine als "Carrier-Proteine" der Lipoproteine entscheidenden Einfluß auf die Triglyceridsekretion der Leber hat, wird die eingeschränkte Synthese der Apoproteine als wichtiger Faktor bei der Entstehung der Fettleber durch CCl_4 -Intoxikation anerkannt (14).

Neuere Untersuchungen zeigen jedoch (42), daß der wesentliche Grund für die Genese der Lipidakkumulation in der Leber in der Störung eines Hilfsmechanismus der Triglyceridsekretion zu suchen ist, wodurch eine Wiederverwertung der Lipoproteine in der VLDL-Fraktion als Transportmittel verhindert wird.

Entscheidend für die Erklärung der Fettleberentstehung ist somit die Störung im Prozeß des recycling der VLDL-Fraktion, nicht die Störung der Proteinsynthese.

In Tierversuchen wurde gezeigt (4), daß eine Einschränkung der Proteinsynthese mit Actinomycin D oder Thioacetomid keineswegs zur Fettleber führt. Auf der anderen Seite verursacht Orotsäure oder Hydrazin eine Infiltration der Leber mit Lipiden, ohne die Proteinsynthese zu stören (42).

Diese Ergebnisse erhellen den Stellenwert, welchen die Störung der Proteinsynthese für die Toxizität von CCl_4 hat. Hemmung der Proteinsynthese ist weder der entscheidende Grund für die nekrotischen Wirkungen von CCl_4 an der Leberzelle, noch spielt sie die entscheidende Rolle für die Triglyceridakkumulation in der Leber. Fettleber und Zellnekrose sind zwei Wirkungen von CCl_4 , welche sich unabhängig voneinander entwickeln, wobei der Störung der Proteinsynthese eine sekundäre Bedeutung zugemessen werden muß.

Eine Zunahme des Fettgehaltes der Leber ist bei Ratten bereits 3 Stunden p. e. zu beobachten (42). Besonders der Anteil der Triglyceride nimmt erheblich zu: nach 1 Stunde um 34 %, nach 3 Stunden um 195 %. Der Zustrom der Lipide hält sich sodann in den folgenden 20 Stunden auf einem Plateau. Die These, daß eine erhöhte Freisetzung von Catecholaminen durch CCl_4 mit nachfolgender Lipidmobilisation aus den peripheren Depots entscheidenden Anteil an der Infiltration der Leber durch Triglyceride hat, wurde verworfen (42). Zwar erhöht sich der Catecholaminspiegel im Blut unter dem Einfluß von CCl_4 , jedoch handelt es sich nur um eine kurzfristige Anhebung (2 - 4 Stunden) (42), die nicht die langanhaltende und kontinuierliche Triglycerid-Zunahme in der Leber erklärt. Daß die Einengung der Leberstrombahn unter dem Einfluß der Catecholamine eine Rolle bei der Entstehung der Lebernekrose spielt, wird angenommen (14).

VI. 1.3.2. Wirkung auf die Fettsäuresynthese:

Für die Synthese der Triglyceride existieren zwei Stoffwechselwege: der extramitochondriale (über Malonyl-Co A) und der mitochondriale Syntheseweg; letzterer dient ausschließlich der Verlängerung der Fettsäureketten. Ob eine Störung vorliegt, läßt sich nachweisen, indem der Einbau von radioaktiv markierten Fettsäuren und Glycerin in die Leberlipide beobachtet wird. Es hat sich dabei erwiesen (14), daß CCl_4 die Triglyceridsynthese nicht nachhaltig beeinträchtigt. Die Veresterung von Lipiden wird kurze Zeit nach Exposition unverändert beibehalten, steigt innerhalb der ersten 6 Stunden leicht an. Erst mit dem Eintritt der Schädigung an den Mitochondrien (24 Stunden p. e.) nimmt die Triglyceridsynthese etwas ab.

Im Gegensatz zu der Triglycerinsynthese, welche durch CCl_4 kaum beeinflusst wird, zeigten die Versuche mit radioaktivem

Orthophosphat und Cholin, daß die Biosynthese der mikrosomalen Phospholipide sehr früh (15 min p. e.) und nachhaltig beeinträchtigt wird. Besonders die Phosphatidyl-Cholin (Lecithin)-Fraktion und die Phosphatidyl-Äthanolamin (Cephalin)-Fraktion sind hiervon betroffen.

Auch im Blut geht der Anteil dieser Phospholipidfraktionen zurück. Die Zunahme des Fettgehaltes der Leber ist verbunden mit einem absoluten Rückgang des Anteils der Phospholipide, sowie einer Veränderung der quantitativen Relation der verbleibenden Phospholipide: Lecithin; Cephaline und Phosphatidyl-Serin nehmen ab, während Phosphatidsäure, Lipositol und Sphingomyelin relativ zunehmen.

VI. 1.3.3. Wirkung auf die Mitochondrien:

Die Schädigung der Mitochondrien ist ein spätes Ereignis im Verlauf der Schädigung der Leberzelle durch CCl_4 (42). Es wird angenommen, daß der Angriffspunkt der CCl_4 -Metaboliten die Phospholipide der Mitochondrienmembran sind (14). Die Schädigung der Membran führt zu einem erhöhten Kalziumeinstrom in die Mitochondrien mit nachfolgender Schwellung. Im Tierversuch wurde festgestellt (42), daß während der ersten 4 - 6 Stunden p. e. kaum Schäden an den Mitochondrien nachzuweisen sind, so daß sich ihren Untersuchungen zufolge die Störung der Mitochondrienfunktion nur sehr langsam entwickelt. Aufgrund der Membranschädigung kommt es zum Austritt von Cytochrom C, Vitamin B 12, Adenosinphosphat, Pyridinnukleotiden, Ubichion, Citrat. Eine Beeinträchtigung der oxidativen Phosphorylierung läßt sich 16 Stunden p. e. beobachten. Schädigung der Atmungskette tritt 20 Stunden p. e. ein. Der Anstieg des Lactat- und Pyruvatspiegels in der Leber und im Blut nach Verabreichung von CCl_4 an Ratten zeigt, daß der Citratcyclus die Produkte der Glykolyse nicht mehr verarbeiten kann. Die Bereitstellung

von NADH_2 geht infolge der ausbleibenden Oxidation von Pyruvat und Alpha-Ketoglutarat zurück (42).

Die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung führt zu einer verminderten Bereitstellung von ATP, wodurch u. a. die Fettsäureaktivierung gestört wird. Ein weiterer Beitrag der Mitochondrienschädigung zur Genese der Fettleber besteht in der Einschränkung der Beta-Oxidation der Fettsäuren.

VI. 1.3.4. Wirkung auf die Lysosomen:

Bereits 5 - 10 Stunden nach intragastrischer Applikation von CCl_4 wurde in Rattenversuchen eine Schädigung der Membran der Lysosomen beobachtet (42). Dies führt zu einer Aktivierung der normalerweise gebundenen, inaktiven hydrolytischen Enzyme, wodurch die Nekrose der Leberzellen verstärkt wird. Die Aktivität der sauren Phosphatase, der sauren Ribonuklease, der Beta-Glucuronidase, Phosphodiesterase und Phosphomonoesterase ist daher erhöht (14).

Die dargestellte Wirkung von CCl_4 auf die Zellenorgane führen zu einer Veränderung des Verteilungsmusters der Enzyme in der Leber. Die morphologischen Schäden gehen einher mit einer Abnahme der Aktivität der Leberenzyme im Gewebe bei z. T. gleichzeitigem Anstieg im Blut. Im Rahmen dieses Prozesses findet auf subzellulärer Ebene eine "Umverteilung" statt: während an einigen Stellen die Enzymkonzentration abnimmt, erhöht sie sich an anderen Orten. Letzteres trifft unmittelbar v. a. auf die Synthese der lysosomalen Enzyme zu, sowie auf die Enzyme des Harnstoffzyklus, sowie mittelbar infolge der induzierenden Wirkung von CCl_4 auf die Leber-Tyrosin-Aminotransferase und evtl. der GPT, was eine Erklärung für den zeitweiligen Anstieg der Aktivität dieses Enzyms in der toxisch geschädigten Leber darstellen könnte.

Ein generelles Absinken der Enzymaktivität wurde nach CCl_4 -Intoxikation v. a. bei den Enzymen des Citratzyklus, der Oxidoreduktasen, der Atmungskette, der Glykolyse und des Glykogenstoffwechsels beobachtet. Im Citratzyklus ist neben dem Absinken der Aktivität der LDH, MDH, ICDH insbesondere der Rückgang der Aktivität der Succinatdehydrogenase bemerkenswert, weil dieser Vorgang in umgekehrtem Verhältnis zur Lipidinfiltration und nekrotischen Prozessen in der Leber steht und sehr früh einsetzt. Die Glukose-6-Phosphatase ist eines der charakteristischen Enzyme der Mikrosomenfraktion; sie ist das Schlüsselenzym der Glukoneogenese und katalysiert den letzten Schritt der Glykogenolyse. Die Tatsache, daß ihre Aktivität bereits 2 - 4 Stunden nach CCl_4 -Intoxikation erheblich absinkt, ist somit ein weiteres Argument für die Auffassung, daß das Endoplasmatische Retikulum den ersten Angriffspunkt des Toxins darstellt. Das Ausmaß der Inaktivierung der Glukose-6-Phosphatase ist dosisabhängig: bereits nach 0,3 ml CCl_4 pro kg KG tritt bei Ratten besonders zentrolobulär ein erheblicher Rückgang ihrer Aktivität ein (42).

Die Wirkungen von CCl_4 auf die Membran der Leberzelle wurden in vivo durch Inkubation von Rattenleberzellen mit CCl_4 und nachfolgenden enzymatischen und mikroskopischen Untersuchungen bestimmt (14).

An der Plasmamembran geht die Aktivität der Mg^{2+} -abhängigen ATP-ase dosisabhängig zurück, während die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP-ase nicht beeinträchtigt wird. Erst bei hohen Dosierungen von CCl_4 sinkt die Aktivität der 5-Nukleotidase, sowie der Leucin-Amino-peptidase. In vitro Versuche ergaben, daß auch die $\text{Na} - \text{K} - \text{ATP-ase}$ nach intragastrischer Verabreichung niedriger Dosen von CCl_4 eine Abnahme der Aktivität zeigt. Die Interaktion der CCl_4 -Metaboliten mit den Membranlipiden führt zu einer deutlichen Molekülstrukturveränderung der ATP-ase (14).

VI. 1.3.5. Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel:

Im Verlauf der CCl_4 -Intoxikation kommt es nach 5 - 10 Stunden zu einer Abnahme des Glykogengehaltes der Leber (42). Hierfür sind 2 Gründe maßgebend: zum einen wird unter dem Einfluß der Intoxikation die Glykogenphosphorylase (erster und geschwindigkeitsbestimmender Schritt in der Glykogenolyse) aktiviert, zum anderen wird die Aktivität der Glykogen-Transferase, damit die Glykogenspeicherung in der Leber, eingeschränkt. Das Ergebnis der Wirkung von CCl_4 auf den Glykogenstoffwechsel ist somit eine Hyperglykämie, die nach Erschöpfung der Glykogenvorräte in der Leber in eine Hypoglykämie übergeht (42). Der Nachschub an Glucose, welcher normalerweise über die Gluconeogenese erfolgt, ist durch Störung des Citratzyklus und insbesondere durch Hemmung des Schlüsselenzyms dieses Stoffwechselweges, der Glucose-6-Phosphatase blockiert. Die durch CCl_4 induzierte Hypoglykämie hat eine adaptative Steigerung der Aktivität einiger Enzyme der Glucogenese, insbesondere der Transaminasen zur Folge, ein Vorgang, der jedoch ohne Einfluß auf die verminderte Bereitstellung von Glucose bleibt.

An Ratten konnte gezeigt werden (14), daß nach CCl_4 -Intoxikation und nachfolgender i. v. Applikation von Glucose die Blutzuckerkurve einen ähnlichen Verlauf wie beim Diabetes mellitus (herabgesetzte Glucosetoleranz) aufweist. Dieses Ereignis war mit Blutdruckabfall verbunden.

Der gleichzeitig zu beobachtende Anstieg von Lactat und Pyruvat im Blut und im Lebergewebe ist darauf zurückzuführen, daß bei erhöhter Transaminaseaktivität diese Ausgangsprodukte für die Gluconeogenese nicht weiter verwendbar sind.

VI. 1.3.6. Wirkung auf die Entgiftungsfunktionen der Leber:

Die Stoffwechselleistungen der Leber werden durch CCl_4 -

Intoxikation erheblich beeinträchtigt. Die Steroid-Hydroxylierung ist eingeschränkt. Der Androsteron- und Testosteronspiegel im Blut nimmt infolgedessen zu und bewirkt durch Rückkopplung in der Nebennierenrinde eine Hemmung der Synthese der 11-Hydroxy-Steroide. Andere wichtige "Entgiftungsreaktionen" der Leber wie Hydroxylierung (z. B. Hexobarbital), Glucuronid-Konjugation (z. B. Bilirubin), Äthanolabbau (MAOS) und Acetylierung sind gleichfalls eingeschränkt (14).

VI. 1.3.7. Wirkung auf die Syntheseleistung der Leber:

Aufgrund der Schädigung der Leberzellen wird bei CCl_4 -Intoxikation initial eine Hyperkoagulabilität festgestellt - "schockähnliche Wirkung von CCl_4 " -. Nachfolgend tritt Hypokoagulabilität mit Verlängerung der Gerinnungszeit ein (42) (s. Anhang).

Die Störung der Leberfunktionen durch CCl_4 ist verbunden mit Dysproteinämie, d. h. Hypoalbuminämie bei gleichzeitigem Ansteigen der Globulinfraktion. Letzteres betrifft nicht die Gamma-Globuline. Deren Anteil sinkt analog zur Albuminfraktion. Als Folge der CCl_4 -Schädigung der Leber wird bei Mäusen in der Beta-2-Gamma-1-Immunglobulinfraktion ein embryonales Alpha-Globulin gefunden, das sich durch Komplementbindungsfähigkeit und Beschleunigung der Komplementbindungsreaktion auszeichnet (40)

VI. 1.4. Morphologische und funktionelle Veränderungen an der Leber unter chronischem Einfluß von Tetrachlorkohlenstoff:

Die Lebertoxizität von CCl_4 wurde von PAQUET/KAMPHAUSEN 1975 (40) in Rattenversuchen systematisch analysiert. 176 weibliche Wistar-Ratten erhielten zweimal pro Woche eine Injektion von 1 ml CCl_4 /kg KG für die Dauer von 8 Wochen.

Sieben Tage nach Beginn des Experiments wurden kontinuierlich in einwöchentlichen Abständen Tiere getötet und deren Leberfunktion anhand von Blutuntersuchungen überprüft.

Aufgrund ihrer Ergebnisse teilen die Autoren die toxischen Wirkungen von CCl_4 auf die Leber in 3 Stadien ein.

Das 1. Stadium (1. - 3. Woche) ist v. a. gekennzeichnet durch Leberzellnekrose, ablesbar am Anstieg der Transaminasen. Das Verhalten dieser "Indikatorenzyme", insbesondere SGOT und der SGPT, ist einer der wichtigsten Hinweise für die klinisch-chemische Diagnostik der CCl_4 -Intoxikation. Sie liegen normalerweise im Cytoplasma der Leberzelle gelöst vor und haben - physiologisch - eine geringe Aktivität im Serum. Als Indiz für einen akuten Leberschaden treten diese Enzyme bei Membranschädigung der Leberzelle frühzeitig mit erhöhter Aktivität im Blut auf.

Die SGPT erreichte in dem Experiment den ersten Höhepunkt ihrer Aktivität in der 1. Woche p. e. (30 mU/ml; normal 12 - 18 mU/ml), die SGOT in der 2. Woche p. e. (110 mU/ml; normal 60 - 100 mU/ml). Der Leberschaden ist am Rückgang der Aktivität der Pseudocholinesterase ablesbar. Dieses Enzym zählt zu den sogenannten "Sekretionsenzymen"; Veränderungen der Aktivität geben somit Auskunft über die Syntheseleistung der Leber. Im vorliegenden Fall ging die Aktivität in der 2. Woche p. e. auf 3000 - 1000 mU/ml zurück (Normalwert 4500 - 6000 mU/ml). Die Leberverfettung nahm indessen kontinuierlich zu und verzeichnete in der 3. Woche den schnellsten Anstieg. Dagegen war, wie an der entgiftenden Leberfunktion ersichtlich, die Stoffwechselleistung nur mäßig beeinträchtigt.

Das 2. Stadium (4. - 6. bzw. 7. Woche) ist charakterisiert durch eine zunehmende Nekrose der Leberzellen. Die Aktivität der SGOT im Serum steigt über ihr im ersten Stadium erreichtes Maximum hinaus an und erreicht in der 4. Woche

ihr zweites Maximum (120 mU/ml). Die Aktivität der Pseudo-cholinesterase nimmt währenddessen kontinuierlich ab (von 3000 mU/ml auf 1000 mU/ml). Von der 4. - 6. Woche an nimmt die fettige Infiltration der Leber gleichbleibend zu, der Anstieg des Triglyceridanteils am Lebergewebe bewegt sich auf einem Plateau.

Der Übergang zu fibrotischen Veränderungen an der Leber ist an der Abnahme des relativen Lebergewichtes ablesbar, zugleich nimmt der Gehalt an Hydroxyprolin kontinuierlich zu.

Erst in der 6. Woche erreichen die Werte der BSP-Retention sowie der Bilirubinspiegel im Blut den pathologischen Bereich. (BSP 1,7 mg %; Normalwert 0,6 - 0,8 mg %).

Das 3. Stadium ist charakterisiert durch die Entwicklung einer Leberzirrhose. Die Zunahme des Triglycerid- und Hydroxyprolingehaltes der Leber geht mit einer Abnahme des relativen Lebergewichtes einher. Als Ausdruck der nachlassenden Syntheseleistung erreicht die Aktivität der Pseudo-cholinesterase ihren Tiefstpunkt (1000 mU/ml; normal 4500 - 6500 mU/ml). Die Atrophie der Leberzellen macht sich in einem weiteren steilen Anstieg der SGOT (200 mU/ml) geltend. Desgleichen werden für die BSP-Retention (7,8 mg %) und den Serumbilirubinspiegel (Bil 2,0 mg/100 ml; normal 0,6 - 0,8 mg %) höchste Werte gemessen.

Am Ende des Experimentes zeigten die Versuchstiere das Bild einer dekompenzierten Zirrhose und befanden sich in einem praefinalen Stadium.

VI. 2. Wirkungsscharakter und Toxizität an weiteren Organen

VI. 2.1. Niere:

An der Niere bewirkt CCl_4 ein akutes nephrotoxisches Nieren-

versagen. Neben der toxischen Leberparenchymschädigung ist dies das wichtigste Ereignis der CCl_4 -Vergiftung.

Für die besondere Anfälligkeit des Zielorgans "Niere" mögen folgende Gründe maßgebend sein (21):

- 1) Infolge der hohen Durchblutungsrate sind die Nieren besonders dem schädigenden Agens ausgesetzt.
- 2) Wegen des hohen O_2 -Verbrauchs der Nierenrinde sind die entsprechenden Nephronabschnitte besonders vulnerabel gegenüber allen Substanzen, die die zelluläre O_2 -Versorgung beeinträchtigen.
- 3) Durch die Konzentrierung der Tubulusflüssigkeit können filtrierbare Toxine im Nierengewebe das Vielfache ihrer Serumkonzentration erreichen.

Von der schädigenden Wirkung der CCl_4 -Metaboliten ist, unabhängig von der Art der Aufnahme insbesondere der aufsteigende Teil der Henle'schen Schleife und der distale Tubulusabschnitt betroffen. Hier kommt es zur Nekrose der Tubulusepithelien. Die Basalmembran ist erhalten und bildet die Grundlage für später einsetzende Regenerationsvorgänge. Die Epithelien proximaler Tubulusabschnitte sind meist unverändert oder nur gering hydropisch geschwollen (s. Kap. VII). Das pathogenetische Prinzip mit seinen Auswirkungen auf die Funktion der Zellorganellen (Oxidative Phosphorylierung etc.) entspricht dem bei der Leber besprochenen. Klinisch zeigt das durch CCl_4 an der Niere ausgelöste Geschehen dasselbe Bild wie das ischämisch ausgelöste Akute Nierenversagen (s. Kap. VIII.1.3.).

VI. 2.2. Magen-Darmbereich:

Insbesondere bei oraler, aber auch bei inhalatorischer Aufnahme von CCl_4 kommt es zu Schleimhautnekrosen mit nachfolgenden Blutungen im Verdauungstrakt. KLEIN 1966 (28) berich-

tet über einen Fall von CCl_4 -Intoxikation, wo ein 47 Jahre alter Patient ca. einen Schluck CCl_4 zusammen mit Alkohol zu sich nahm und 10 Tage p. e. in die Klinik eingeliefert wurde. Dabei wurden Schleimhautnekrosen im unteren Speiseröhrenabschnitt und im Kardiabereich des Magens festgestellt.

Nach Inhalation von CCl_4 ergab der Obduktionsbefund bei einem 55 Jahre alten Patienten flächenhaft konfluierende Blutungen der Magenschleimhaut im Bereich der kleinen Kurvatur (29). Über Hyperämie der Darmschleimhaut mit zahlreichen petechialen Blutungen wird berichtet (39).

VI. 2.3. Pankreas:

Die Beteiligung des Pankreas gehört nicht zum typischen Bild der CCl_4 -Intoxikation. SPECKMANN 1953 (46) berichtet über 2 Fälle, von denen zumindest bei einem ein eindeutiger Zusammenhang von CCl_4 -Wirkung und Pankreasschädigung vorlag. Nach Inhalation eines Kontaktinsektizids, welches neben Hexachlorcyclohexan und Pyrethrum vor allem CCl_4 enthielt, stellte sich Druckschmerz in der Tiefe des linken Oberbauches (Head'sche Zone D VIII-IX) ein. Weitere Hinweise waren Fermententgleisung und Blutzuckerverhalten nach doppelter Dextrosebelastung bis 7 Wochen p. e. (nüchtern 80 mg %; erster Gipfel 155 mg %; zweiter Gipfel 158 mg %; Abfallen nach 210 min auf 71 mg %). Bei der Sektion von 9 Vergiftungsfällen mit CCl_4 wurde in 5 Fällen eine atypische Pankreatitis festgestellt, ohne daß Hinweise auf entsprechende klinische Befunde vorlagen (33).

VI. 2.4. Herz und Kreislauf:

Die Mehrzahl der Fälle, bei denen im Verlauf der CCl_4 -Intoxikation Schäden an Herz und Kreislauf zustandekamen,

sind als Sekundärererscheinungen der Nierenschädigung, des Akuten Nierenversagens (Hyperkaliämie, Urämie) aufzufassen (29). Bei Autopsiebefunden wurden daher häufig Stauungszeichen und degenerative Veränderungen am Myocard gefunden. Aber auch über Fälle toxischer Myocarditis infolge CCl_4 -Vergiftung wird berichtet (39). Todesfälle in der akuten Phase infolge Kreislaufkollapses wurden auf die direkte toxische Wirkung von CCl_4 auf das Vasomotorenzentrum zurückgeführt (23).

Die häufigste Veränderung am Blutbild bei CCl_4 -Intoxikation ist die Linksverschiebung der Leukozyten. Wegen des Blutverlustes besonders im Intestinalbereich entwickelt sich eine Blutungsanämie bei sinkendem Hämatokritwert.

VI. 2.5. Lungen:

Entwickelt sich durch CCl_4 -Vergiftung eine toxische Herzinsuffizienz, so kann dies an der Lunge zu Stauungsercheinungen führen, als deren Folgen sich Bronchitis und Pneumonie einstellen können. Erfolgt die Exposition durch Inhalation in Gegenwart höherer Temperaturen, so ist mit dem Zerfall von CCl_4 in Phosgen zu rechnen. Phosgen bewirkt an der Lunge ein toxisches Lungenödem.

VI. 2.6. Zentralnervensystem:

Aufgrund seiner hohen Lipidaffinität verursacht CCl_4 Schädigungen am ZNS. In der weißen Substanz des Gehirns fanden sich bei inhalatorischer Vergiftung (29) demyelinisierte Bezirke mit Nekrosen, perivaskulären Markscheidenverdrängungen, herdförmig-diffuse Entmarkung des tiefen und subcorticalen Großhirnmarkes. Am Kleinhirn wurden de-

generative Veränderungen der Purkinje-Zellen, im Brückenhirn perivaskuläre Ponsnekrosen gefunden. Der N. opticus wies toxische Schädigungen i. S. einer Opticusneuritis und nachfolgend Opticusatrophie auf.

VI. 3. Einfluß äußerer Faktoren auf Wirkungscharakter und Toxizität

Die Toxizität von CCl_4 beruht auf dessen metabolischer Umwandlung in reaktionsfähige Radikale, wie sie im Kapitel "Metabolismus" dargestellt wurde. CCl_4 wird über Chloroform zu CO_2 oxidativ dehalogeniert und als CCl_4 , Chloroform und CO_2 ausgeschieden (24).

Die Vergiftungssymptome sind, was ihre Reihenfolge anbelangt, von der Art der Aufnahme des Giftes abhängig. Im Rahmen eines bestimmten Aufnahmemodus' hängt der Schweregrad und die Geschwindigkeit des Eintritts der Vergiftungssymptome von der Konzentration des eingenommenen CCl_4 ab.

Die häufigsten Vergiftungen kommen durch Inhalation von CCl_4 zustande (34); wegen der strengen Sicherheitsbesimmungen für die industrielle Verwendung hauptsächlich im Privatbereich. Im Anfangsstadium der inhalatorischen Vergiftung stehen zentralnervöse Symptome im Vordergrund. Bei Konzentrationen von 0,063 mg/l (= 10 ppm; dies ist der MAK-Wert) treten bis zu 3 Stunden p. e. keine Symptome auf; eine Erhöhung auf das Doppelte führt erst nach 70 min zu ersten Vergiftungserscheinungen (39). Bei Konzentrationen von 1 mg/l Luft (= 158 ppm) stellen sich nach 30 min Nervosität, leichte Übelkeit, erhöhte Puls- und Atemfrequenz ein. Erhöhung der Konzentration auf 8 mg/l (= 1191 ppm) führt bereits nach 10 min zu Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen und Pulsbeschleunigung. Bei Erhöhung der Konzentration um etwa das Doppelte (15 mg/l = 2380 ppm) ergeben sich

Schwindel, Kopfschmerz, Schläfrigkeit und Pulsbeschleunigung schon nach 5 min. Beträgt die Konzentration 60 mg/l (= 9544 ppm) stellten sich nach 1 min Parästhesien, Gefühllosigkeit an den Lippen, erhöhter Speichelfluß, Muskelschwäche ein; nach 80 sec leichte Ohnmachtsercheinung; nach 4 min Ohrensausen und nach 6 min Euphorie ein. Verabreichung von 89 mg/l während 50 sec in der Atemluft führen zu sofortigen Parästhesien, Bewußtseinsverlust mit nachfolgendem Ohrensausen, Euphorie, mäßigem Kopfschmerz der über 2 1/2 Stunden p. e. anhält. Lebensgefährlich ist die Inhalation von 150 - 200 mg/l (= 50000 ppm) während 1/2 - 1 Stunde. Nach Aufnahme von 400 - 500 mg/l (64000 - 80000 ppm) kann nach 1/2 - 1 Stunde der Tod infolge Lähmung des Atemzentrums eintreten. Als Todesursache bei akuter Vergiftung kommen ebenfalls Kammerflimmern (19), sowie Kreislaufkollaps durch direkte Wirkung auf das Vasomotorenzentrum in Frage (23).

Die Einteilung der Reihenfolge der Vergiftungserscheinungen nach dem Aufnahmemodus sowie deren Gliederung in einzelne Stadien, wie sie in der Literatur vorgenommen werden, vermag nur grobe Anhaltspunkte zu geben. Eine eingehende Untersuchung der vorliegenden Vergiftungsfälle macht deutlich, daß die Toxizität von CCl_4 von individuellen Faktoren (Alter, Konstitution, vorherige Schäden) stark beeinflusst wird, so daß dem dargestellten Einteilungsprinzip erhebliche Abweichungen und Überschneidungen gegenüberstehen.

Die Toxizität von CCl_4 wird durch bereits bestehende oder abgelaufene Schäden an Leber und Niere erheblich verstärkt. Einen ungünstigen Einfluß üben auch Erkrankungen am Herzkreislaufsystem wie Hypertonie und dekompensierte Herzinsuffizienz aus (47). Gleiches gilt für Diabetiker, Patienten mit Obesitas oder früherer Magenresektion(5). Besonders gefährdet sind Patienten mit chronischem Alkoholabusus, sowie Vergiftungen,

die mit Alkoholaufnahme kurz vor, während oder nach der CCl_4 -Exposition verbunden sind (38). Untersuchungen von Fällen mit CCl_4 -Intoxikation bei gleichzeitiger Alkoholaufnahme (6) ergab, daß von Alkoholikern, gelegentlich Alkohol konsumierenden Patienten und Abstinenzlern bei geringer CCl_4 -Konzentration nur die beiden ersten Gruppen ernste Vergiftungssymptome aufwiesen.

STEWART 1960 (49) ließ Kaninchen nach vorheriger Einnahme von 3 ml Äthanol/kg KG CCl_4 -Konzentrationen von 5000 ppm einatmen und stellte fest, daß nach 4 Stunden der CCl_4 -Spiegel im Blut signifikant höher war als bei den Kontrolltieren. Verabreichung von Alkohol nach CCl_4 -Inhalation führte nach 4 Stunden zu doppelt so hohen Transaminasewerten (SGOT) wie bei den Kontrolltieren. Die Hepatotoxizität wird nicht nur durch Äthanol, sondern auch durch Methanol, Isopropylalkohol, sowie Isoniazid gefördert.

Orale Aufnahme von CCl_4 bei gleichzeitigem Fett oder nach Milchgenuß beschleunigt die Resorption und führt damit auch zu einer erhöhten Giftwirkung (34). Unter den genannten begünstigenden Faktoren kann bereits eine Einzeldosis von 1,5 - 3 ml CCl_4 per os eine tödliche Wirkung haben.

Bei Kindern und älteren Leuten ist die Letaldosis niedriger anzusetzen als bei Erwachsenen. Für erstere wird sie mit 1 - 2 ml angegeben.

Hinsichtlich der Letaldosis zeigt die klinische Literatur eine deutliche Schwankungsbreite. Über Todesfälle wird schon bei ca. 5 ml oraler Aufnahme von CCl_4 berichtet (28). Andererseits wurden Mengen von 80 - 100 ml überlebt (44).

Ob, wie in der Literatur behauptet, mit der Art der Giftaufnahme eine Präferenz für die Schädigung bestimmter Organe gegeben ist, läßt sich nicht eindeutig bestimmen.

Sicher ist, daß die inhalatorische Aufnahme zuerst und schneller zu Störungen am ZNS und im Respirationstrakt führt, während bei oraler Aufnahme gastrointestinale Symptome im Vordergrund stehen. Auf keinen Fall läßt sich die Zuordnung orale Aufnahme ➡ Leberschaden und inhalatorische Aufnahme ➡ Nierenschaden halten.

Letaldosis Erwachsene	2 - 4 ml
Letaldosis Kinder, ältere Leute	1 - 2 ml
LD ₅₀ Mäuse (oral)	12,020 mg/kg KG
LD ₅₀ Ratten (oral)	7,5 mg/kg KG
MAK	10 ppm $\hat{=}$ 65 mg/cm ³ Luft

VII HISTOPATHOLOGISCHE UND MAKROPATHOLOGISCHE BEFUNDE BEI DER VERGIFTUNG MIT TETRACHLORKOHLLENSTOFF

Als typischer histopathologischer Befund der durch CCl₄ geschädigten Leber mag der Fall eines 47 Jahre alten Patienten stehen, der nach oraler Aufnahme von ca. 10 ml CCl₄ und Alkohol 10 Tage p. e. infolge Urämie und Kreislaufversagens starb (38).

Bei der Sektion ergab sich das Bild einer schweren toxischen Leberparenchymschädigung mit ausgedehnten Nekrosen zentraler- und Verfettung peripherer Läppchenabschnitte. Die nekrotischen Epithelien in den läppchenzentralen Abschnitten waren z. T. durch gefäßreiches Granulationsgewebe resorbiert, worin sich reichlich Lipofuszin aus abgebautem Lebergewebe befand. Das ortsständige retikuläre Fasernetz war weitgehend zerfallen und zerstört.

Die weiter peripher gelegenen Leberepithelien wiesen mittel-

bis großtropfige Verfettung auf und umgaben saumförmig die zentralen Läppchennekrosen. Die ganz am äußeren Rand gelegenen Epithelien erschienen unverändert oder nur geringgradig verfettet. Vielfach waren Leberregenerate zu beobachten, die zur Ausbildung von Pseudolobuli führten. Siderose oder Cholestase wurden nicht beobachtet. Die v. Kupffer-schen Sternzellen erschienen aktiviert.

Die periportal und sublobulären Bindegewebsfelder wiesen eine geringe Verbreitung auf, bei Vermehrung insbesondere der kollagenen Fasern. Dabei traten typische entzündliche Infiltrate auf. STEIN (47) schildert den Biopsiebefund bei einem 51-jährigen Patienten nach peroraler Vergiftung mit 5 ml CCl_4 . 51 Tage p. e. erscheint das periportale Bindegewebe vermehrt und schütter infiltriert, wobei sich die Infiltrate fingerförmig in das angrenzende Parenchym erstrecken. Die Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrates besteht aus Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen mit biliärem Pigment.

Zellinfiltrate, Bindegewebswucherungen und Leberzellregenerate treten erst im Spätstadium der Vergiftung auf (34). STEIN 1970 (47) weist auf die Diskrepanz zwischen Laborbefunden, die sich durchaus im Normalbereich bewegen können, und Biopsieergebnissen hin, die eine Schädigung der Leber anzeigen. Diese Tatsache, die auch in vielen anderen Fällen beobachtet wurde, erklärt sich daraus, daß 1/5 des intakten Lebergewebes zur Aufrechterhaltung der normalen Leberfunktion ausreichen. Von OETTINGEN (38) weist analog dazu darauf hin, daß selbst bei fettiger Degeneration und muskatnußförmiger Deformierung der Leber klinisch keine Symptome einer Leberschädigung auftreten müssen.

Bei subakuter Vergiftung mit CCl_4 wurde im Leberbindegewebe ein erhöhter Gehalt an Hydroxyprolin sowie ein Anstieg der unlöslichen Kollagenfraktion (ca. 80 % des Leberkollagens) beobachtet. Auch die chronische Vergiftung mit CCl_4 ist mit einer Erhöhung des Leberkollagengehaltes verbunden.

Die makroskopischen Veränderungen der Nieren bei tödlichem Ausgang einer CCl_4 -Vergiftung veranschaulicht ein von KORENKE et al. (29) geschilderter Fall eines 55 Jahre alten Patienten, der nach einmaliger Inhalation von CCl_4 7 Tage p. e. durch Exitus im Leberkoma verstarb. Die Nieren hatten ein Gewicht von 200 - 230 g, wiesen eine geringgradig gekörnelte, spiegelnde Oberfläche auf. Die Rinden-Markgrenze war hyperämisch und verwaschen, die Schnittfläche verquollen und glasig.

Histologisch erschienen die Glomerulumschlingen verquollen und aufgelockert. Das Epithel der Grundmembran war teilweise geschwollen und abgelöst. Toxische Veränderungen zeigten sich insbesondere am Epithel des distalen Tubulus. In den Sammelröhrchen traten diskret verteilte körnige goldgelbe Pigmenteinlagerungen auf.

Die nekrotische Schädigung der Epithelien des distalen Tubulus ist typisch für die Nierentoxizität von CCl_4 . Vielfach erstreckt sich die Nekrose der Tubulusepithelien auch auf den aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife. Das Epithel der proximalen Tubulusabschnitte und die Bowmannsche Kapsel weisen dagegen außer hydropischer Schwellung nur selten nekrotische Veränderungen auf. Die Glomerulumschlingen erscheinen oft infolge Stauung verquollen und aufgelockert oder sind durch Albuminpräzipitate zusätzlich gedehnt.

Die Basalmembran ist erhalten, sie ist Ausgangsbasis für die Epithelregeneration. Die Epithelregenerate drängen die

nekrotischen Zellen und Zelltrümmer in die Tubuluslichtung ab, wo sie die farblosen, gelblich-rötlichen, körnig-scholligen Eiweißzylinder kranzartig umhüllen.

Daß trotz Regeneration des Tubulusepithels die Niere weiterhin funktionell beeinträchtigt sein kann, verdeutlicht ein Fall von MORRIN 1962 (35), bei dem ein 34-jähriger Patient infolge Inhalation von CCl_4 eine Oligurie entwickelte, die 71 Tage anhielt. Die perkutane renale Biopsie nach 38 Tagen, bestehend aus Rindengewebe, zeigte kaum Veränderungen an den Bowmannschen Kapseln. Am proximalen Konvolut, an der Henle'schen Schleife und am distalen Konvolut läßt sich die stattgefundenene Epithelregeneration durch das Auftreten von flachem, sehr niedrigem kubischem Epithel mit gelegentlichen Mitosen nachweisen. Der Basalmembran liegen Kristalle auf, die von Epithelien überwachsen werden. Die zweite Biopsie 64 Tage p. e. bestätigt die abgelaufene Epithelregeneration. Der proximale und distale Tubulus weisen einen einfacheren Epitheltyp ohne, oder nur mit gering entwickeltem Bürstensaum auf.

Die Erklärung für die häufig auftretende Einschränkung der Tubulusfunktion ohne entsprechende histopathologische Befunde am Tubulusepithel mag in der Pathogenese des Akuten Nierenversagens, Drosselung der glomerulären Durchblutungsrate, liegen.

Die histologischen Veränderungen an den anderen Organen sind weitaus weniger spezifisch für die CCl_4 -Vergiftung und variieren in großem Ausmaß mit dem klinischen Bild (29).

Am Herzen finden sich häufig typische Folgen einer Herzinsuffizienz: Dilatation der Herzkammer mit intestiellem Ödem. Anzeichen einer toxischen Myokarditis sind öfter nachweisbar.

Als Folge der Herzinsuffizienz weisen Lunge, Leber und Milz Stauungsanzeichen auf. Die Lungen sind ödematös mit verstreuten, punktförmigen Blutungen. Vielfach tritt eine herdförmige hämorrhagische Pneumonie und im Bereich der mittleren Luftwege eine Bronchitis auf. Die Milz ist vergrößert und hyperämisch. Am Ösophagus treten insbesondere nach oraler Aufnahme umschriebene Erosionen auf; am Magen insbesondere im Bereich der kleinen Kurvatur sind flächenhafte, konfluierende Blutungen der Magenschleimhaut sichtbar. Die Darmschleimhaut ist hyperämisch mit verstreuten petechialen Blutungen. An der Nebennierenrinde treten degenerative Veränderungen mit Lipoidspeicherung auf. Zuweilen wird als Zeichen der Pankreasschädigung histologisch eine atypische Pankreatitis nachgewiesen (46).

Weitgehend ungeklärt ist die Wirkung von CCl_4 auf das ZNS. Die Befunde von KORENKE 1969 (29), die nach einem Fall von inhalatorischer Vergiftung mit letalem Ausgang erhoben wurden, stützen die These, daß hierbei bestimmte Areale bevorzugt werden.

Zusammenfassend stellen die Autoren fest, daß ihre Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung von CCl_4 am Gehirn auf eine Leukoenzephalopathie mit herdförmiger und diffuser Entmarkung des tiefen und subcorticalen Großhirnmarkes hindeuten. Inwieweit diese Veränderungen auf sekundäre Wirkungen hypoxischer Gefäßwandschädigungen oder eines Marködems zurückzuführen sind, oder einer direkten toxischen Wirkung von CCl_4 bzw. dessen Metaboliten entspringen, bleibt offen.

Am Kleinhirn wurde eine degenerative Veränderung der Purkinje-Zellen festgestellt. Am Brückenhirn treten perivaskuläre Ponsnekrosen auf, sowie Blutungen mit perivaskulärer Markscheidenverdrängung.

VIII DIE SYMPTOMATIK DER VERGIFTUNG MIT TETRACHLORKOHLENSTOFF

VIII 1. Die Symptomatik der Akuten Vergiftung

VIII 1.1. Aufnahme von Tetrachlorkohlenstoff durch Inhalation und Ingestion - Differenzen und Gemeinsamkeiten im Ablauf des Vergiftungsbildes:

Die Erstsymptome des Vergiftungsbildes bei CCl_4 -Inhalation variieren stark mit Intensität und Dauer der Exposition. In leichten Fällen (s. Kap. VI. 3.) treten nur mäßige Reizung der Augen, Schwindel und Kopfschmerzen auf, die nach Abschluß der Exposition sofort aufhören.

Zentralnervöse Symptome bestimmen das 1. oder "Pränarkose-Kater-Stadium" der akuten inhalatorischen Vergiftung. Übelkeit, Appetitverlust, Verwirrheitszustände, Erstickungsangst sowie in schweren Fällen Fieber und Schüttelfrost kennzeichnen den Verlauf dieses Abschnittes. Dazu können Nackensteife, Muskelzuckungen und epileptiforme Krämpfe auftreten. MOESCHLIN 1980 (34) berichtet über einen Fall, wo eine 57-jährige Patientin nach ca. zweistündiger CCl_4 -Exposition nach Auftreten von Tremor und Trismus in ein tiefes Koma verfiel. Nach Inhalation einer Menge von ca. 40 - 60 mg CCl_4 /l Luft trat bei einem weiteren Fall Bewußtlosigkeit ein (29). Auch Atembeschwerden (6) treten im Rahmen der Erstsymptomatik auf, die sich später bis zum Lungenödem entwickeln können.

Am Auge (39) sind Ödeme der Augenlider sowie Hämorrhagien an den Skleren sichtbar. Dazu kann Doppelsehen und Einschränkung des Gesichtsfeldes auftreten. Gleichzeitig mit oder nach Abklingen der zentralnervösen Symptomatik treten Störungen im Verdauungstrakt auf. Diese sind charakteristisch für die früheste Phase der oralen Vergiftung mit CCl_4 .

Vergiftung mit CCl_4 auf diesem Wege führt zunächst zu einem brennenden Gefühl im Mund, Ösophagus und Magen (34). In Abhängigkeit von der Dosis schließen sich Magenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen an, wobei Spuren von Blut und Galle in dem Erbrochenen nachweisbar sein können. Diarrhoe mit flüssigem, braunschwarzem, blutigem Stuhl sowie abdominale Koliken, die mit erhöhter Bauchdeckenspannung einhergehen können, treten auf; sowie petechiale Blutungen in Mund, Ösophagus und Magen. Als Folge der CCl_4 -Wirkung kann Magenulkus auftreten (5). Die Diarrhoe kann später in Obstipation übergehen. Irreguläre Peristaltik im Darmbereich sowie spastische Kontraktionen wurden bei Röntgenuntersuchungen von CCl_4 -exponierten Arbeitern festgestellt (39).

Die gastrointestinalen Symptome können sich bis zum klinischen Bild des Ileus steigern (34).

Der Zeitpunkt des Eintritts der geschilderten Symptome hängt in hohem Maße von der zugeführten Dosis ab. Nach Aufnahme von ca. 10 ml CCl_4 traten bei einem 50-jährigen Mann nach ca. 1 Stunde Erbrechen und Durchfall, nach 4 Stunden Diarrhoe mit wässrigen Stühlen und erst am 8. - 9. Behandlungstag Teerstühle auf. Die gleiche Menge wurde in einem anderen Fall von einem 58 Jahre alten Mann über 7 Stunden ohne Vergiftungserscheinungen toleriert, bis nach dieser Zeitspanne plötzlich Übelkeit, Erbrechen und starke Abdominalschmerzen auftraten. Unmittelbar nach Einnahme von 80 - 100 ml CCl_4 traten bei einem 53-jährigen Mann dagegen haemorrhagisches Erbrechen, blutige Durchfälle mit nachfolgendem Subileus auf.

Bei hohen CCl_4 -Dosen oder bereits bestehenden Vorschäden können bereits in diesem Stadium toxische Wirkungen am Herz-Kreislaufsystem auftreten. Dabei kommt es zunächst zum Abfall, später zum Ansteigen des Blutdruckes. Letzteres ist möglicherweise bereits eine Folge der Nierenschädigung, die

eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes zur Folge hat. So stieg bei einem 21-jährigen Patienten während der ersten 10 Tage p. e. der Blutdruck auf 210/100 mm Hg (17). Die Wirkungen an Herz- und Kreislauf können zum Kollaps sowie zu Herzrhythmusstörungen führen.

In der Literatur wird häufig darauf hingewiesen (5, 17, 34, 47), daß sich an das "Pränarkose-Kater-Stadium", welches durch ZNS-Symptomatik sowie erste gastrointestinale Störungen bestimmt ist, ein sog. "symptomfreies Intervall" von 1 - 2 Tagen anschließt. Die klinischen Fallschilderungen zeigen jedoch, daß das Auftreten eines solchen Stadiums eher selten anzutreffen ist.

Insbesondere ist die Bezeichnung "symptomfrei" insofern irreführend, als in wenigen Fällen nur von einer leichten Abschwächung der ZNS- bzw. gastrointestinalen Symptomatik gesprochen werden kann (47).

Das 3. Stadium der CCl_4 -Vergiftung ("hepatisches Stadium" laut MOESCHLIN 1980 (34)) ist durch schwere hepato-renale Störungen gekennzeichnet. Einige Autoren sehen hier einen Zusammenhang zwischen der Art der CCl_4 -Aufnahme und der Präferenz hinsichtlich der Schädigung von Leber bzw. Niere. So soll die inhalatorische Vergiftung mit CCl_4 vorzugsweise zu Nierenschäden, die Ingestion von CCl_4 eher zu Leberschäden führen (18). Die klinischen Fallschilderungen scheinen diese Auffassung nicht zu bestätigen. Unabhängig von der Art der Aufnahme scheint die Höhe der Dosis sowie prädisponierende Faktoren, Vorschäden an den betreffenden Organen den Ausschlag zu geben. Bezüglich der Therapie ist davon auszugehen, daß bei CCl_4 -Intoxikation meist Leber und Niere betroffen sind, wobei sich der Leberschaden in der Regel früher manifestiert (s. Kap. VIII. 4.).

Hinsichtlich der ersten beiden Stadien scheint bei inhalatorischer Vergiftung die zentralnervöse Symptomatik im

Vordergrund zu stehen, während sich nach oraler Aufnahme von CCl_4 zunächst gastrointestinale Symptome einstellen.

VIII. 1.2. Klinisches Bild der Leberschädigung bei akuter Vergiftung:

Die Leberschädigung ist schon bald nach CCl_4 -Aufnahme an dem Anstieg der Transaminasen (SGOT/SGPT) ersichtlich, bildet sich jedoch erst nach 48 - 72 Stunden p. e. (1) voll aus. Symptome des Leberschadens sind:

- Leberschwellung durch exzessive Fetteinlagerung, sowie Druckschmerzhaftigkeit. Diese Lebervergrößerung kann bis zu 6 Wochen p. e. erhalten bleiben (38).
- Ikterus infolge Schädigung des biliären Systems der Leber tritt nahezu immer im Gefolge der CCl_4 -Vergiftung auf. Das Erscheinungsbild variiert dabei dosisabhängig vom leichten Sklerenikterus bis zur schweren Gelbsucht (NIELSEN 1965 (38)). Wie die Vergrößerung der Leber tritt dieses Symptom frühzeitig, d. h. nach 1 - 2 Tagen auf und ist bis 6 Wochen p. e. sichtbar. Grundlage der Gelbsucht ist der Anstieg des Serumbilirubins der in schweren Fällen bereits frühzeitig (1 Stunde p. e. bei ca. 100 ml per os: 4,58 mg %; STEIN 1970 (47)), normalerweise aber nach 2 Tagen einsetzt und bis 15 Tage p. e. anhalten kann. Dabei liegen die Werte im Durchschnitt bei 2 - 3 mg %, in schweren Fällen oder bei bereits bestehenden Vorschäden an der Leber werden bis zu 14 mg % gemessen. Ein weiterer Indikator der Schädigung des biliären Systems ist der Anstieg der alkalischen Phosphatase, die sich nach ca. 2 Wochen wieder normalisiert.

Eindrucksvollster Parameter für die Leberschädigung ist Anstieg und Verlauf der Aktivität der leberspezifischen Enzyme im Serum, besonders der

Transaminasen (SGOT/SGPT), wobei deren Anstieg im direkten Zusammenhang mit dem Ausmaß der Leberschädigung steht. Hinsichtlich der Bewertung der beiden leberspezifischen Enzyme für die Diagnostik des Leberschadens liegen unterschiedliche Auffassungen vor. Während DAWBORN 1961 (13) der diagnostischen Wertigkeit der SGOT den Vorzug gibt, da ihr Anstieg, wie durch Tierexperimente verdeutlicht, im direkten Verhältnis zum Ausmaß der Leberschädigung steht, wertet STEIN 1970 (47) den höheren initialen Anstieg der SGPT als Ausdruck der größeren Leberspezifität dieses Enzyms.

Geschwindigkeit und Höhe des Anstiegs beider Enzyme sind dosisabhängig. STEIN 1970 (47) berichtet über einen schweren Vergiftungsfall, wo bei einem 32-jährigen Mann nach oraler Aufnahme von 100 ml CCl_4 bereits nach 1 Stunde Enzymaktivitäten der SGPT von 180 U/l und der SGOT von 135 U/l gemessen wurden. Der Höhepunkt der Aktivität im Serum wird durchschnittlich nach 3 Tagen erreicht (37), bei sehr hohen Dosen (200 ml) bereits nach 1 - 2 Tagen (4). Dabei wurden für die SGOT Werte bis zu 48000 U/l gemessen.

Die Normalisierung der Enzymaktivität tritt bei mittleren Vergiftungsfällen gewöhnlich nach 2 - 3 Wochen p. e. ein (34). Ein weiterer enzymatischer Indikator für den akuten Leberschaden ist der Anstieg der

Lactat-Dehydrogenase (Isoenzym 5) und die Hydroxy-Butyrat-Dehydrogenase (HBDH). In einem von ALSTON 1970 (1) geschilderten mittleren Vergiftungsfall (ca. 10 ml CCl_4 oral) zeigte sich der akute Leberschaden am 2. Tag p. e. in einer Erhöhung des LDH/HBDH-Quotienten auf 4/3 (LDH: 11000 U/l, HBDH 2800 U/l). Normalisierung der Enzymaktivität im Serum tritt bei der LDH früher als bei den Transaminasen ein. Ein paralleles Ereignis zum Anstieg der Leberfermente im Verlauf der Leberschädigung durch CCl_4 ist die Einschränkung der Synthese leberspezifischer Proteine, besonders der Se-

rumalbumine und des Prothrombinkomplexes (s. Kap. "Anhang").

Die Konzentrationsabnahme des Prothrombinkomplexes (Faktoren II, VII, IX, X) im Serum führt zu einer Verlängerung der Thromboplastinzeit (Quick-Test). Bei mittleren Vergiftungsdosen (10 ml oral) (ALSTON 1970 (1)) beträgt der Quickwert 3 Tage p. e. nurmehr 33 % und steigt in der 1. Woche nur langsam an (8 Tage p. e.: 35 %). Der Normbereich wird nach ca. 14 Tagen mit 72 % wieder erreicht.

Daß Geschwindigkeit und Ausmaß der Prothrombinsyntheseschädigung ebenfalls dosisabhängig verlaufen, veranschaulichen folgende Daten (1): Bei oraler Aufnahme von 100 ml sinkt der Quickwert bereits 1 Stunde nach Exposition auf 24 %, bei Aufnahme von 35 ml beträgt er noch nach 10 Tagen 28 %. Das Absinken des Prothrombinindex' erhöht die Gefahr hämorrhagischer Diathesen. Durch die Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen im Gefolge der CCl_4 -Vergiftung kommt diesem Tatbestand große Bedeutung zu.

Der Erklärung des Absinkens der Albuminfraktion im Serum bei CCl_4 -Vergiftung liegen zwei Tatsachen zugrunde:

- 1) Die verminderte Syntheserate durch die Leber
- 2) Die erhöhte Albuminausscheidung durch die toxisch geschädigte Niere.

Typisch ist ein dosisabhängiger Rückgang des Gesamteiweißes bei Abnahme insbesondere der Albuminfraktion. Nach Aufnahme hoher Dosen CCl_4 (600 ml) sank die Eiweißkonzentration im Serum auf 5,8 g/100 ml ab, stieg innerhalb von zwei Wochen wieder leicht an (6,4 g/100 ml 10 Tage p. e.), und normalisierte sich erst im Zeitraum von 5 - 15 Wochen wieder (1). Der Anteil der Albumine geht bei mittleren Vergiftungsdosen in den ersten 2 Wochen auf ca. 35 % zurück (38).

Die Beurteilung des Einflusses der CCl_4 -Vergiftung auf die exkretorische Leberfunktion ist mittels des Bromsulfalein-Retentionstests möglich. Die Retentionszeit ist bei mittleren Vergiftungsdosen während der ersten 24- 72 Stunden p. e. verlängert und normalisiert sich in der Regel innerhalb von 2 - 4 Wochen. Parallel dazu läßt sich die Dysproteinämie (Verringerung der Albumine bei Zunahme der Gamma-Globuline) in der Takata-Reaktion nachweisen. In schweren Vergiftungsfällen wird über pathologische Veränderungen des Bromsulfalein-Tests noch nach 55 Tagen (22,1 % Retention nach 45 min) bzw. 18 Monaten (8,5 % Retention nach 15 min) berichtet (5).

VIII. 1.3. Klinisches Bild der Nierenschädigung bei akuter Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff

Neben der Leberschädigung bestimmt die Schädigung der Niere, das akute nephrotoxische Nierenversagen, den klinischen Verlauf der CCl_4 -Intoxikation; einige Autoren (29, 47) räumen dieser CCl_4 -Wirkung gegenüber der Leberschädigung die größte klinische Bedeutung ein. Das akute Nierenversagen nach CCl_4 -Intoxikation ähnelt dem durch Schock, Blutverlust, intravenöse Hämolyse etc. bewirkten Erscheinungsbild (21).

Bei der Schädigung der Nieren können verschiedene Faktoren eine Rolle spielen:

- bei initialer Kreislaufwirkung von CCl_4 kann es zu Kollaps, und Schock kommen. Durch Kontraktion der Nierenblutgefäße werden die Tubulusepithelien ischämisch geschädigt;
- die direkte toxische Wirkung von CCl_4 an den Tubulusepithelien, besonders im distalen Tubulus, schränkt die Reabsorptionskapazität sowie die exkretorische Leistung der Niere ein. Es kommt zu einer "Rückdiffusion" von Seiten der Tubuli mit passiver Reabsorption von Wasser und Glomerulumfiltrat.
- Schäden am Tubulusepithel fördern den Niederschlag orga-

nischer Materialien im distalen Konvolut und bilden damit Verschlusszylinder. Diese bestehen nur zum geringen Teil aus Hämoglobin, da CCl_4 kein hämolytisches Toxin ist.

Nach NEW 1962 (37) tritt 4 - 8 Tage p. e. ein oligurisches Stadium ein, welches nach MORRIN 1962 (35) 7 - 12 Tage erhalten bleiben kann. Vielfach verlängert sich dieser Zeitraum aber auch bis zu 4 Wochen. MORRIN berichtet über ein extremes Andauern dieses Stadiums über 144 Tage.

Bei milden Verlaufsformen der Nierenschädigung durch CCl_4 beschränkt sich das oligurische Stadium auf wenige Tage mit nachfolgender Normalisierung, bei schweren Nierenschäden geht die Oligurie nach einigen Wochen in ein anurisches Stadium über (37, 35).

Das oligurische Stadium geht mit einem kontinuierlichen Absinken der Kreatinin-Clearance einher. Das 24-Stunden-Harnvolumen in diesem Zeitraum beträgt weniger als 0,5 l. Die Urinbefunde sind durch Hämaturie, Proteinurie, Albuminurie, vereinzelte Leukozyten sowie granulierte Epithelien gekennzeichnet. Gleichzeitig kommt es zum Anstieg der Retentionswerte im Blut (Harnstoff, Kreatinin).

Durch die Schädigung der Regulationsfähigkeit der Niere treten Störungen im Elektrolythaushalt auf. Insbesondere kommt es zum Anstieg der Kalium-Werte, sowie zum Abfall der Na-Werte. Infolge der gastrointestinalen Störungen der Anfangsphase, die mit Erbrechen einhergehen, sinkt die Cl-Konzentration im Serum.

Das anurische Stadium, welches sich bei schwerer Nierenschädigung anschließt, kann 10 - 20 Tage andauern (37, 35). Die dargestellten klinischen Parameter verändern sich dabei im Sinne weiter sinkender Urinausscheidung, Rückgang der

Kreatinin-Clearance, Hyperkaliämie und weiterem Anstieg der Retentionswerte, wodurch sich klinisch das Bild eines Urämischen Komas entwickeln kann.

Als wichtigste pathogenetische Faktoren für das Zustandekommen der Oligo-Anurie bei CCl_4 -Vergiftung werden heute zwei Gründe diskutiert (21, 34, 37):

- 1) Beim Kreislaufschock infolge CCl_4 -Wirkung erfolgt eine Primär vaskuläre Drosselung des Glomerulumfiltrates, welche eine verminderte Harnausscheidung zur Folge hat.
- 2) Die direkte nephrotoxische Wirkung von CCl_4 bewirkt eine vermehrte, passive Rückdiffusion des Glomerulumfiltrats; dies geht auf Kosten des ausgeschiedenen Harnvolumens.

Die dargestellten toxischen Wirkungen an der Niere können zum Auftreten von Funktionsstörungen im Organismus führen. Vermehrte Rückdiffusion von Wasser, Protein- und Albuminurie sowie Urämie führen zu Hypervolämie mit Flüssigkeitseinlagerung in der Lunge (fluid lung), Hirnödem sowie generalisierten Ödemen, Ascites. Durch die zunehmende Hypervolämie und die dadurch bedingte Hypertonie kann es zu Linksherzinsuffizienz und konsekutivem Lungenödem mit nachfolgender Pneumonie kommen. Die Hyperkaliämie kann beim Überschreiten eines K^+ -Wertes von 6 mVal/ml zu schweren Änderungen der elektrischen Erregbarkeit des Herzens mit entsprechenden elektrokardiographischen Veränderungen sowie im Extremfall zum Herzstillstand in Diastole führen. Acidose und Azotämie bewirken schwere intestinale Störungen mit Erbrechen, Diarrhoen, intestinalen Blutungen sowie Störungen von Seiten des ZNS mit Krämpfen und Bewußtlosigkeit.

An das Stadium der Oligo-Anurie schließt sich nach 2 - 3 Wochen als Ausdruck der Regeneration des Tubulusepithels das polyurische Stadium an, welches zwischen einer und mehreren Wochen andauern kann (1, 3, 4, 47).

Es wird (39) bei diesem Übergang zwischen 3 Phasen unterschieden:

- 1) Die Oligo-Anurie geht zugunsten erhöhter Harnausscheidung zurück; dabei bleiben die erhöhten Plasmawerte für Harnstoff und Kreatinin trotz verbessertem Urinfluß zunächst erhalten.
- 2) Mit zunehmendem Urinvolumen nimmt der Harnstoff- und Plasmakreatininspiegel schnell ab; gleichzeitig erhöht sich die Clearance von Inulin, Kreatinin, p-Aminobenzoesäure.
- 3) 3 - 6 Wochen nach Beginn der Oligurie kehren Blutdurchströmung der Niere und glomeruläre Filtration allmählich zur unteren Grenze der renalen Normalfunktion zurück. Zu diesem Zeitpunkt ist die Konzentrationsfähigkeit der Niere noch nicht wieder hergestellt.

Während des polyurischen Stadiums bewegt sich das 24-Stunden-Urinvolumen auf einem Plateau um 2000 - 3000 ml, kann aber auch 7 - 8 l erreichen. Mit dem Einsetzen der Polyurie geht in der Regel ein Anstieg der Kreatinin-Clearance einher, wobei Werte erreicht werden, die um die Hälfte unter den Normalwerten liegen (50 - 60 ml/min). Gleichzeitig sinkt als Ausdruck der mangelnden Konzentrationsfähigkeit der Niere die Osmolarität des Harns, das spezifische Gewicht erreicht nunmehr Werte unter 1010. Mit der extrem gesteigerten Harnausscheidung ist die Gefahr einer lebensbedrohenden Hypokaliämie bzw. Hypochlorämie verbunden. Der hohe Flüssigkeitsverlust kann ohne entsprechende Substitution eine schwere Dehydratation zur Folge haben. Serum-Kreatinin und Harnstoff sinken im Verlauf des polyurischen Stadiums ab; normale Werte werden jedoch erst danach erreicht. Die Konzentrationsfähigkeit der Niere normalisiert sich zuletzt, in der Regel nach 1/4 - 1/2 Jahr (37), zuweilen auch erst nach 1 - 3 Jahren (5).

VIII. 1.4. Klinisches Bild bei Resorption von Tetrachlor-
kohlenstoff über die Haut:

Die Resorption von CCl_4 durch die Haut ist sehr gering, so daß es bei kurzfristigem Hautkontakt nicht zu systemischen Vergiftungen kommt. Bei Auftragung von CCl_4 auf die Haut tritt innerhalb von 5 min ein brennendes und stechendes Gefühl ein, welches sein Maximum 6 min später erreicht. Aufgrund der entfettenden Wirkung von CCl_4 kommt es zu Verbrennungserscheinungen 1. Grades mit Erythem, Hyperämie sowie im späteren Verlauf zu solchen 2. Grades mit Blasenbildung und Ulcerationen, ohne daß, wie bei Chloroform und Methylenchlorid, am Applikationsort Gefühllosigkeit auftritt (39).

VIII. 2. Die Symptomatik der subakuten Vergiftung mit
Tetrachlorkohlenstoff:

Die wiederholte und langdauernde Aufnahme von weniger stark toxischen Konzentrationen von CCl_4 (ca. 50 - 100 ppm) führt zum klinischen Bild der subakuten Vergiftung. Sie ist fast immer durch inhalatorische Aufnahme des Giftes bestimmt. Die Symptomatik unterscheidet sich von der im Kapitel "Akute Vergiftung" dargestellten nur durch das spätere Einsetzen und den geringeren Schweregrad. Nach Entfernung aus dem Wirkungsbereich des Giftes erfolgt in der Regel schnelle Erholung von den anfänglichen ZNS-Symptomen (8). Der dreiteilige Phasenverlauf entspricht dem bei akuter Vergiftung mit höheren Dosen. Nach wiederholter Inhalation von CCl_4 treten nach einigen Stunden bis Tagen (17) zunächst Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie, Abgeschlagenheit auf, sowie Sehstörungen, Hustenreiz mit blutig schleimigem Auswurf. Hierauf setzen gastrointestinale Symptome ein: Übelkeit, Brechreiz, Bauchkrämpfe. MOESCHLIN (34) berichtet über einen Fall von subakuter Vergiftung, bei der der Be-

troffene (50 Jahre) während einer Woche leicht toxischen Dosen (s. o.) von CCl_4 ausgesetzt war. Die gastrointestinalen und zentralnervösen Symptome hielten zwei Wochen an, die Körpertemperatur stieg auf 38°C . Die schwere hepatorenale Schädigung machte sich in einer vergrößerten, druckempfindlichen Leber, vermindertem Prothrombin (Quickwert 50 %), Subikterus, erhöhtem Rest-N (200 - 300 mg %) sowie Oligurie (100 - 200 ml) geltend und hielten bis 4 Wochen p. e. an.

Häufig treten bei subakuter Vergiftung Magen-Darmulcera auf. Die pathogenetischen Faktoren für hämorrhagische Gastroenteritis sind die gleichen wie bei der akuten Vergiftung: Azotämie infolge Nierenschädigung, Hypoprothrombin- und Hypofibrinogenämie infolge Leberschädigung. Auch eine direkte toxische Wirkung von CCl_4 auf die Gefäßwände wird vermutet (23). Ebenso kann im Gefolge einer Urämie ein Lungenödem auftreten. Über Myokarditis, Nebennierenrindenschädigung sowie passagere Pankreasschädigung infolge subakuter CCl_4 -Vergiftung wird berichtet (46).

VIII. 3. Die Symptomatik der chronischen Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff

Das klinische Bild bei chronischer Vergiftung mit CCl_4 ist weitaus weniger charakteristisch als dasjenige bei akuter Vergiftung (34). Sie entsteht über die langdauernde Zufuhr kleinerer Mengen CCl_4 . Besonders gefährdet sind Personen mit vorbestehender Leberschädigung, Diabetiker, Personen mit Nierenleiden, Hypertonien, Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und Kinder. Nach Beseitigung der Vergiftungsquelle tritt in der Regel Beschwerdefreiheit und Erholung von den Vergiftungssymptomen ein. Über Spätschäden bei langdauernder CCl_4 -Exposition liegen keine definierten Aussagen vor.

Die Symptomatik ist meist durch das gleichzeitige Auftreten vorwiegend gastrointestinaler und neurologischer Vergiftungserscheinungen gekennzeichnet (28). Neben Übelkeit, Appetitlosigkeit, gelegentlicher Diarrhoe treten also zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Benommenheit, leichte Ermüdbarkeit, Schwindel, Nackenschmerzen auf. Die Reizung der Augen führt zu Augenbrennen und verschwommenem Sehen. Schädigung des N. opticus kann zu Opticusneuritis, Opticusatrophie mit vollständiger Amaurose zur Folge haben.

Die Wirkungen an Herz und Kreislauf zeigen sich in erniedrigtem Blutdruck und Schmerzen in der Herzregion. Das Blutbild zeigt bei länger anhaltender Exposition das Bild einer hyperchromen Anämie.

Die Wirkung von CCl_4 an der Leber hat eine leichte Gelbsucht sowie Tendenz zur Hypoglykämie zur Folge. Gewebssproben zeigen eine leichte fettige Infiltration der Parenchymzellen. Nach langjähriger Dauer besteht die Möglichkeit der Ausbildung einer toxischen Hepatitis mit nachfolgendem Übergang zur Zirrhose (34).

Die Nierenschädigung macht sich durch dumpfe Schmerzen in der Nierenregion, Dysurie und leichte Nykturie geltend. Im Urin finden sich Spuren von Albumin und Erythrozyten.

An der Haut kommt es zu ekzematösen Veränderungen auf allergischer Basis, sowie Verhornungen mit Blasen- und Geschwürbildung.

VIII. 4. Differentialdiagnostische Probleme bei der Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff

Da die klinische Symptomatik sowie die Erstsymptome der Vergiftung durch CCl_4 bereits ausführlich dargestellt wurden,

wird im folgenden auf die Schwierigkeiten sowie die Verwechslungsmöglichkeiten bei der Diagnose hingewiesen. Für die Diagnose der CCl_4 -Vergiftung ergeben sich 2 wesentliche Probleme:

- 1) Da die Mehrzahl der Vergiftungsfälle durch Inhalation erfolgt, kann insbesondere bei langsamem Anfluten der Noxe das 1. Stadium (Stadium der Narkose nach MOESCHLIN) nahezu unbemerkt ablaufen. Der Patient kommt erst bis zu 20 Tage p. e. mit Anzeichen der Leber- und Nierenschädigung ins Krankenhaus und hat zu diesem Zeitpunkt das auslösende Ereignis zumeist vergessen.
- 2) Zwischen dem "narkotischen Stadium" und dem Auftreten gastrointestinaler, hepatischer oder durch Nierenschädigung bedingter Symptome wird in den Fallbeispielen der klinischen Literatur oft ein sogenanntes "symptomfreier" oder zumindest symptomarmer Zeitabschnitt beschrieben.

Je nach Dauer dieses Zeitraums kann der Patient das auslösende Ereignis und die späteren Symptome nicht mehr miteinander in Verbindung bringen. Die besonders bei inhalatorischer Aufnahme von CCl_4 auftretenden Symptome in den Luftwegen (Bronchitis, Pneumonie, Lungenödem) werden zuweilen als infektiöse Erkrankung des Respirationstraktes fehlinterpretiert. Ähnlichen Fehldiagnosen unterliegen die gastrointestinalen Symptome (Erbrechen, Teerstühle etc.), die als Ausdruck einer gastrointestinalen Infektion, einer Lebensmittelvergiftung interpretiert werden. Die kolikartigen Schmerzen, die mit merklicher abdominaler Resistenz verbunden sein können, bieten das Bild eines "Akuten Abdomens" und führen zur fälschlichen Annahme einer Appendizitis bzw. eines Ulcus pepticum.

Ein von ASSHAUER 1969 (3) geschilderter Fall, wobei der Patient 3 Tage nach unbemerkter Inhalation von CCl_4 in die Klinik eingeliefert wurde, mag die differentialdiagnostischen

Schwierigkeiten im Zusammenhang verdeutlichen. Da der Patient keine weiteren anamnestischen Angaben machen konnte, wurden 2 Tage p. e. auftretende Schmerzen in der Magengegend mit Erbrechen auf den Verdacht einer Geschwürsperforation hin behandelt. Später einsetzende Lebervergrößerung (2 - 3 QF unter dem rechten Rippenbogen) sowie hohe Werte der Transaminasen (3. Tag p. e.: SGOT: 180 U/l; SGPT: 785 U/l) sowie erhöhtes Bilirubin (3. Tag p. e. 2,57 mg %) führten zur Vermutung einer Hepatitis epidemica. Die gleichzeitig einsetzende Nierenschädigung mit verringerter Urinausscheidung (3. Tag p. e.: 300 ml) mit erhöhtem Eiweiß und massenhaften Erythrozyten, erhöhtem Rest-N (3. Tag p. e.: 118 mg %); Druckschmerzhaftigkeit beider Nierenlager ließ die Vermutung eines hepato-renalen Syndroms auf der Grundlage einer Hepatitis epidemica aufkommen. Die Erklärung der Leberschädigung durch Leptospirose wurde serologisch ausgeschlossen.

Für die pathologischen Leberbefunde werden häufig auch Alkoholabusus, Cholangitis, Cholezystitis verantwortlich gemacht. Häufig wird die relativ spät einsetzende Oligurie als Folge des Wasserverlustes infolge Dauererbrechen, oder als Konsequenz einer Virusinfektion im Bereich der ableitenden Harnwege fehlinterpretiert. DUME 1969 (17) folgert daher aus der differentialdiagnostischen Problematik der CCl_4 -Vergiftung, daß bei jedem Zusammentreffen eines akuten Nierenversagens unklarer Genese, einer plötzlichen Leberschädigung, einer Gastroenteritis oder einer hämorrhagischen Diathese eine CCl_4 -Vergiftung in Betracht gezogen werden muß. (Zur Diagnosestellung bei CCl_4 -Vergiftung s. Kap. IV, VIII.)

VIII. 5. Prognose und Verlauf der Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff:

Bei unkompliziertem Verlauf dauert die Behandlung der schweren CCl_4 -Vergiftung etwa 2 - 4 Wochen (47). Diese

Zeitspanne kann sich auf 3 - 4 Monate erhöhen. Bis zur vollständigen Wiederherstellung, an deren Abschluß gewöhnlich das uneingeschränkte Konzentrationsvermögen der Niere steht, können 1 - 1 1/2 Jahre vergehen.

Die Letalitätquote bei CCl_4 -Vergiftung beträgt laut BACKWINKEL 1974 (4) 25 %. Die Tatsache, daß dabei tödliche Ausgänge nach Genuß relativ geringer Mengen ebenso beobachtet werden wie Überleben nach Genuß größerer Mengen, ist ein Hinweis auf die Bedeutung prädisponierender Faktoren (Adipositas, Magen-Darmerkrankungen, Alkoholabusus, vorbestehende Leber-/Nierenschädigung etc).

Die meisten Todesfälle infolge CCl_4 -Vergiftung ereignen sich laut DUME 1969 (17) innerhalb von 3 - 14 Tagen infolge akuten Leberzerfalls bzw. Akuten Nierenversagens.

Bleibt der Tod im Leberkoma aus, so hat der Patient eine Chance von 75 %, sich von dem Akuten Nierenversagen zu erholen und eine Chance von 100 %, die Leberzellschädigung zu überleben. Bei Überleben der CCl_4 -Vergiftung bleiben in der Regel keine Organschäden zurück.

Ein Überblick über die Vergiftungsfälle durch CCl_4 seit 1939 - 1964 (6) zeigt, daß der Anteil der Vergiftungen, die mit renaler Schädigung einhergehen, im Steigen begriffen ist.

Aus der Tatsache, daß im gleichen Zeitraum der Anteil der Vergiftungsfälle durch Inhalation gegenüber denjenigen durch orale Aufnahme zunahm, läßt sich die vielfach geäußerte, aber unzureichend nachgewiesene Hypothese stützen, daß die CCl_4 -Vergiftung durch Inhalation vorzugsweise Nierenschädigung zur Folge hat. Der verstärkte therapeutische Einsatz der Hämodialyse seit 1957 scheint die Prognose der CCl_4 -Ver-

giftung erheblich verbessert zu haben (38). Einen Überblick gibt die folgende Tabelle:

		Anzahl d. Fälle	davon renale Beteiligung	tödlicher Ausgang
bis 1939	Smetana /1939)	141	33 (= 24 %)	39 (= 28 %)
1939-1953	Hardin (1954)	77	74 (= 96 %)	22 (= 36 %)
1953-1965	Kramp/ Nielsen (1965)	128	120 (= 94 %)	22 (= 17 %)

Bei den 120 Fällen mit renaler Beteiligung (im Krankengut von KRAMP/NIELSEN 1965 (38)) wurden bei 44 Patienten (= 37%) die Hämodialyse therapeutisch eingesetzt. Berücksichtigt man, daß von den 22 Todesfällen 13 Patienten (= 60 %) an akuter hepatischer Insuffizienz verstarben, so sinkt die Letalität durch renale Schäden auf ca. 7 % ab.

IX THERAPIE DER VERGIFTUNG MIT TETRACHLORKOHLSTOFF

Die Therapie der CCl_4 -Vergiftung richtet sich nach 3 Prinzipien (34, 47):

Im Frühstadium: Zur Prophylaxe der Organschäden wird eine möglichst schnelle Elimination von CCl_4 aus dem Organismus angestrebt, bzw. eine Verhinderung der Giftresorption.

Nierenschädigung: Elimination der im Organismus retinierten, ausscheidungspflichtigen Substanzen, Stabilisierung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, Ausgleich des Säure-Basen-Haushaltes.

Leberschädigung: Leberschutztherapie (Diät, Reduktion der enteralen Ammoniakbildung und Resorption), Behandlung der Störungen der Blutgerinnung.

IX. 1. Erstmaßnahmen:

Neben den spezifischen Maßnahmen zur Entgiftung (s. Kap. IX. 2.) können aufgrund des akuten Vergiftungsbildes allgemeine Maßnahmen der Elementarhilfe für

- Kreislauf
- Atmung

sowie Maßnahmen zur Prophylaxe von Gerinnungsstörungen notwendig werden. Neben den üblichen notfallmedizinischen Maßnahmen (Schaffung eines venösen Zugangs, entsprechende Lagerung) können weitere, frühzeitige Komplikationen der Vergiftung ein zusätzliches Eingreifen erforderlich machen.

Herz und Kreislauf: Infolge der Sensibilisierung des Reizleitungssystems am Herzen durch CCl_4 kann es zum Auftreten von Rhythmusstörungen kommen, die eine antiarrhythmische Therapie erforderlich machen. Wegen der Arrhythmieeigung soll die Gabe von Digitalisglykosiden mit größter Zurückhaltung erfolgen. Aus dem gleichen Grund ist die Gabe von Adrenalin bzw. dessen Derivaten streng kontraindiziert. Zur Stabilisierung des Kreislaufes können Plasmaersatzmittel, Humanalbuminlösungen sowie zusätzlich Elektrolytlösungen zugeführt werden.

Atmung: Infolge der zentralnervösen Wirkungen von CCl_4 können frühzeitig Störungen der Atemfunktion, in schweren Fällen Zentraler Atemstillstand auftreten. Daher wird die frühzeitige Gabe von Sauerstoff empfohlen (34). Als Indikation für die Intubation gilt (27, 30) ein Absinken der Sauerstoffspannung im Blut unter 50 mm Hg bei gleichzeitig bestehender Hyperkapnie.

Prophylaxe von Gerinnungsstörungen: Falls erforderlich, wird von manchen Autoren (30) eine initiale Heparin-gabe von 10000 E (500 E/Std.) in 500 ml Glukose empfohlen.

Nach den neuesten Ergebnissen über die Wirkungsweise des Heparins (s. Kap. "Gerinnungsstörungen") müßte diese Empfehlung überprüft werden.

IX. 2. Maßnahmen zur Giftelimination:

IX. 2.1. Magenspülung:

Liegt die orale Einnahme von CCl_4 nicht mehr als 3 Stunden zurück, so soll (5, 30, 34) nach vorheriger Gabe von 1/2 mg Atropin eine Magenspülung mit 200 mg Paraffinöl (3 ml/kg KG) durchgeführt werden. Aufgrund seiner Lipidlöslichkeit bindet sich CCl_4 an Paraffinöl, wobei letzteres nicht resorbiert wird. Nachfolgend Gabe von Tierkohle (10 - 20 g). Zusätzlich kann ein salinisches Abführmittel verabreicht werden (Natriumsulfat 30 g), wodurch eine raschere Darmpassage gewährleistet ist.

Absolut kontraindiziert ist die Gabe von Milch oder Rizinusöl, da durch sie die Resorption von CCl_4 beschleunigt wird (34).

Die Hämodialyse innerhalb der ersten drei Stunden nach Giftaufnahme soll prophylaktisch im Sinne der Verminderung bzw. Verhütung der Leber- und Nierenschädigung wirken (25, 34). Es wird allerdings zu recht darauf hingewiesen (44), daß die Wirkung bezüglich der Elimination von CCl_4 wegen dessen geringer Wasserlöslichkeit (1,2 g/l H_2O) nicht besonders hoch veranschlagt werden kann.

IX. 2.2. Forcierte Abatmung:

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von CCl_4 , insbesondere die geringe Löslichkeit im Blut (Löslichkeitskoeffizient K_D Blut/Luft: 0,6), sowie der Ausscheidungsmodus (hauptsächlich

über die Lungen: 33 %/Std.), legen es nahe, möglichst frühzeitig über eine Forcierung der Abatmung die Elimination zu beschleunigen. Hierzu wird die CO_2 -induzierte Hyperpnoe angewendet.

Am Klinikum Rechts der Isar in München gilt der Nachweis von CCl_4 mit dem "Dräger"-Gasspürgerät in der Atemluft als Indikation für die forcierte Abatmung.

Praktisch wird dabei folgendermaßen vorgegangen ⁽¹⁾:

- 1) Es wird das Atemminutenvolumen des Patienten mit dem Spirometer bestimmt.
- 2) Das ermittelte Atemminutenvolumen wird an einem Manometer, welches mit einer CO_2 -Flasche verbunden ist, eingestellt.
- 3) Über eine Nasensonde atmet der Patient 5 % des Atemminutenvolumens als CO_2 .
- 4) Da es im Verlauf der CO_2 -induzierten Hyperpnoe zu einer Vergrößerung des Atemminutenvolumens kommt, muß die Zufuhr des CO_2/O_2 -Gemisches entsprechend korrigiert werden.

Hierzu wird die Nasensonde des Patienten über ein Y-Stück sowohl mit dem Manometer als auch mit dem O_2 -Wandanschluß verbunden. Hier wird die Zahl der l O_2 /min zunächst grob eingestellt. Nach Kontrolle der Blutgase wird die Zufuhr entsprechend korrigiert. Der Patient darf erhöhte CO_2 -Werte aufweisen, aber nicht in nennenswertem Umfang azidotisch sein.

Blutgase und Thrombozyten sollen im Abstand von 2 Stunden kontrolliert werden.

Die Dauer der forcierten Abatmung richtet sich nach dem Giftnachweis in der Ausatemluft.

(1) = OA Dr. Daunderer, persönliche Mitteilung

LEMBURG ⁽²⁾ (Kinderklinik Düsseldorf) empfiehlt (30) das Atemminutenvolumen anfänglich, d. h. besonders in den ersten 3 Stunden der Therapie durch hohe Zugabe von CO_2 so weit wie möglich zu steigern. Auch hier wird vor Beginn der Behandlung das Atemminutenvolumen spirometrisch bestimmt. Die anschließende CO_2 -Zufuhr soll mindestens zu einer 2 - 3-fachen Steigerung der Ventilation führen. In der Regel werden in den ersten 3 Stunden 2 - 3 l CO_2 zugeführt, in schwereren Fällen wird diese Menge jedoch erheblich überschritten.

Die Hyperventilationstherapie macht eine laufende Kontrolle der Blutgase und der CO_2 -Konzentration in der Atemluft notwendig. Der pCO_2 im Blut soll nicht unter 55 mm Hg fallen (30).

Als Indikation für die Durchführung der Hyperventilationstherapie gilt laut LEMBURG eine Aufnahme von CCl_4 von mehr als 0,3 ml/kg KG oder eine Anamnese, die auf eine Vergiftung mit CCl_4 hinweist.

Für die Durchführung der Hyperventilationstherapie sind zudem folgende Punkte zu berücksichtigen (30):

- Vorsicht bei Kindern unter 5 Jahren. Wegen der für die Giftelimination notwendigen Steigerung des Atemminutenvolumens kann bei Kindern dieses Alters rasch eine lebensgefährdende respiratorische Alkalose auftreten. Daher sind hier wiederholte Blutgaskontrollen unbedingt erforderlich.
- Eine Neuroleptanalgesie zur Relaxierung des Patienten wird empfohlen (30). Dies gilt insbesondere für Kinder, wird aber auch bei Erwachsenen durchgeführt. Dabei ist zu beachten, daß eine ungenügende Narkosetiefe zu Pneumothorax führen kann.

(2) = LEMBURG: Persönliche Mitteilung

Die Neuroleptanalgesie soll zudem (30) einen positiven Einfluß auf die eventuell mit CCl_4 -Vergiftung einhergehende Kreislaufzentralisation haben (Blockierung der Alpha-Rezeptoren).

Allerdings soll ⁽¹⁾ durch die Neuroleptanalgesie die atem-anregende Wirkung des CO_2 beeinträchtigt werden. In der Toxikologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar wird die forcierte Abatmung daher ohne N. A. durchgeführt.

Die Hyperventilationstherapie darf nicht zu früh abgebrochen werden, etwa bei Rückgang oder Fehlen klinischer Symptome. Das Gift flutet dann aus dem Gewebe ins Blut nach, ohne daß eine ausreichende Elimination über die Lungen gewährleistet ist (30).

Der klinische Verlauf von sieben Vergiftungsfällen bei Kindern (30), die oral CCl_4 aufgenommen hatten (1 - 10 ml/kg KG) ergab, daß durch Einsatz der Hyperventilationstherapie nurmehr bei 5 Kindern (= 70 %) Gerinnungsstörungen und Erhöhung der Transaminasen auftraten, bei 3 Kindern Hepatomegalie (= 45 %) bei einem Kind Zentralisation und Schock. Bei noch früherem Einsatz der Hyperventilationstherapie könnte die Letalität der CCl_4 -Vergiftung noch weitaus mehr gesenkt werden. Durch rechtzeitigen Einsatz dieser Methode soll der vergiftungsbedingte Anstieg der SGOT im Serum verhindert werden (30), es sei denn, die Therapie wird vorzeitig beendet. Dabei kann es, wie bereits erwähnt, zu typischem "Nachhinken" des Transaminasenanstieges kommen.

(1) = OA Dr. DAUNDERER: Persönliche Mitteilungen

IX. 3. Behandlung des Akuten Nierenversagens:

Fehlen die Anzeichen einer Nierenschädigung, ist die Zufuhr von möglichst großen Infusionsmengen aus mehreren

Gründen sinnvoll (20, 34):

- kann durch forcierte Infusionstherapie die Konzentration von CCl_4 in der Niere herabgesetzt, sowie eine beschleunigte Ausscheidung erzielt werden;
- ist die Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten bei zusätzlich auftretendem Erbrechen und Diarrhoe notwendig;
- wird durch die Infusion hochkalorischer Lösungen der Umsatz von körpereigenem Protein vermindert, wodurch die Funktionen von Leber und Niere entlastet werden.

Als Infusionsmengen werden 2000 ml/24 Std., bei größeren Flüssigkeitsverlusten auch mehr empfohlen (34). An Infusionslösungen wird verabreicht (Toxikol. Abt. des Klinikums Rechts der Isar):

NaHCO_3 8,4 %: Ausgleich des Säure-Basenhaushalts

Glucose 50 % bzw. 5,7 %: eiweißsparende Kalorienzufuhr

Aminosteril-Hepa 8 %: Zufuhr essentieller Aminosäuren

Elektrolytlösungen

Bei eingetretener Nierenschädigung:

Ziel der therapeutischen Maßnahmen ist (20):

- 1) Bilanzierung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes
- 2) Verhinderung einer urämischen Intoxikation bzw. azotämiebedingte Komplikation durch diätetische Maßnahmen und rechtzeitige Dialysetherapie.

Zu 1): Ziel der Infusionstherapie bei eingetretener Nierenschädigung ist es, das Stadium der Oligo-Anurie bis zum Wiedereinsetzen der Nierenfunktion zu überbrücken.

Der Basisbedarf an Flüssigkeit errechnet sich aus insensibler Wasserabgabe (500 - 1000 ml/24 Std.); somit ist eine

tägliche Flüssigkeitszufuhr von 400 - 500 ml erforderlich, um den basalen Wasserbedarf zu decken. Zu diesem Wasserbedarf müssen alle meßbaren Wasserverluste addiert werden (Erbrechen, intestinale Verluste). Eine zuverlässige Möglichkeit der täglichen Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz ist die tägliche Gewichtsbestimmung. Zu beachten ist, daß durch die forcierte Abatmung die insensible Wasserabgabe erhöht wird. Von anderen Autoren (35) wird eine Begrenzung der zugeführten Flüssigkeitsmenge auf 800 ml/24 Std. empfohlen.

Elektrolythaushalt:

Angesichts der Ausscheidungsstörung der Niere besteht vor allem die Gefahr der Hyperkaliämie.

Vorbeugend können folgende Maßnahmen getroffen werden (20):

- Exogene Kaliumzufuhr vermeiden; z. B. kaliumfreie Diät, keine kaliumhaltigen Medikamente (So soll bei eventuellen Bluttransfusionen kein gelagertes Konservenblut verwendet werden.).
- Endogene Kaliumzufuhr reduzieren
- Ausreichende Kalorienzufuhr u. a. mittels hochkalorischer Infusionslösungen
- Infektionsprophylaxe und evtl. -behandlung
- Vermeidung katabolisch wirkender Medikamente (Glukokortikoide, Tetracycline)

Bei bedrohlicher Hyperkaliämie (Serum-K über 7 mval bzw. schwere EKG-Veränderungen) Gabe von

- NaHCO_3 8,4 % : Azidoseausgleich
- Calciumglukonat
- Glucose-Insulin-Infusionen zur Förderung der zellulären K-Aufnahme

Die mit der Ausscheidungsstörung verbundene Hyperkaliämie erhöht die Digitalistoxizität, was bei der Gabe von Digitalisglykosiden zu beachten ist. Wegen der vorhandenen Natriumretention soll Natriumzufuhr durch Nahrung und Infusion möglichst unterbleiben. Eine genaueste Überwachung der Na, K und Cl-Werte im Serum, sowie der Alkalireserve ist notwendig.

Wichtigste therapeutische Maßnahme zur Behandlung des akuten Nierenversagens ist jedoch die Hämo- bzw. Peritonealdialyse. Diese Maßnahme sollte angewendet werden, solange die Diurese aufgrund der Nierenschädigung noch nicht wieder eingesetzt hat und demzufolge der Rest-N und Kaliumspiegel im Blut ansteigen.

Die Entscheidung zwischen Hämo- bzw. Peritonealdialyse soll sich u. a. nach der Entwicklung der Leberschädigung richten (44).

Da die Hämodialyse mit der Verabreichung von Heparin verbunden ist, besteht bei bereits bestehender Leberschädigung, infolge Abfall der Gerinnungsfaktoren eine zusätzliche Blutungsgefahr, die wegen der oftmals schweren gastrointestinalen Blutungen bei oraler CCl_4 -Aufnahme tödlich sein kann. Bei manifester Leberschädigung und dadurch bedingtem niedrigem Prothrombinindex wird daher der Peritonealdialyse der Vorzug gegeben (17).

Die Wirkungen der Peritonealdialyse auf die urämischen Folgeerscheinungen der Nierenschädigung durch CCl_4 mag ein Fallbeispiel veranschaulichen (17). Bei einem 21-jährigen Patienten betrug nach oraler Aufnahme von 35 ml CCl_4 10 Tage p. e. der Rest-N-Spiegel 313,6 mg/100 ml. Nach sofortiger Peritonealdialyse von 48 Stunden Dauer gelang es, den Rest-N auf 179,2 mg/100 ml zu senken. Die zweimalige,

jeweils 48 Stunden dauernde Peritonealdialyse an den folgenden 2 Tagen erbrachte schließlich Werte von 84 mg/100 ml. Gleiche Erfolge der Hämodialyse konnten NIELSEN/LARSEN (38) an ihren Fallbeispielen nachweisen. 6 Tage nach inhalatorischer CCl_4 -Dampfexposition hatte sich bei einem Patienten das Bild eines akuten Nierenversagens ausgebildet (Oligurie 200 - 300 ml/Tag; ansteigender Serumharnstoff: 250 mg/100 ml; 420 mg/100 ml 9 Tage p. e.). Durch einmalige Hämodialyse am 9. Tag gelang es, den Serum-Harnstoffspiegel auf 110 mg/100 ml, also fast um $\frac{3}{4}$ zu senken. Vielfach ist eine mehrfache Durchführung der Dialysen notwendig, um den Anstieg der Retentionswerte einzudämmen. BERG/FISCHER 1976 (5) berichten über den Fall eines 44 Jahre alten Patienten, der nach einstündiger inhalatorischer Aufnahme von CCl_4 nach gastrointestinalen Symptomen und Leberschädigung ab 5. Tag p. e. Anzeichen einer Nierenschädigung aufwies. Trotz 24-stündiger Peritonealdialyse am 5. Tag und 4 - 9-stündigen Hämodialysen am 7. und 8. Tag p. e., neuerlicher Peritonealdialyse am 9. Tag und Hämodialyse am 11. Tag stieg das Serumkreatinin zwischen 5. - 17. Tag von 8 mg/100 ml auf 16,4 mg/100 ml. Erst durch sechsmalige Wiederholung der Hämodialyse zwischen 11. - 16. Tag p. e. gelang es, das Serumkreatinin auf 10,5 mg zu senken. Normalisierung trat erst 25 Tage p. e. ein.

Hinsichtlich des therapeutischen Effekts der Häm- bzw. Peritonealdialyse stellt ALSTON 1970 (1) anhand seiner Fallbeispiele fest, daß die Hämodialyse zu einer deutlicheren Senkung des Harnstoffspiegels führt, als die Peritonealdialyse. Ein 34-jähriger Patient entwickelte 5 Tage nach oraler Aufnahme von ca. 10 ml CCl_4 ein akutes Nierenversagen (150 ml/24 Std.-Urin); Serumharnstoff 320 mg/100 ml). Trotz Peritonealdialyse (5. Tag) stieg der Harnstoffspiegel kontinuierlich an. Erst nach Hämodialyse am 8. Tag gingen

die Harnstoffwerte auf ca. 200 mg/100 ml zurück. Nach 2 zusätzlichen Hämodialysen am 11. und 15. Tag p. e. verbesserte sich der Allgemeinzustand des Patienten deutlich, bei gleichbleibenden Harnstoffwerten.

Eine Weiterentwicklung des Prinzips des Peritonealdialyse stellt die von SCHWARZBECK 1976 (44) et al. betriebene Entgiftung durch extrakorporale Hämo-perfusion über Aktivkohle dar. Das Blut wird dabei extrakorporal durch einen Filter mit Aktivkohle ("haemocoal") gepumpt. Grundlage dieses Verfahrens ist die erwiesene Absorbierbarkeit von CCl_4 an Aktivkohle.

SCHWARZBECK brachte dieses Verfahren bei einer 53-jährigen Patientin zur Anwendung, die nach oraler Aufnahme von 80 - 100 ml CCl_4 akute gastrointestinale Symptome zeigte (Diarrhoe, Erbrechen, Subileus), aber noch keine Anzeichen einer Leber- oder Nierenschädigung.

Bereits 2 Stunden nach Exposition wurde eine 7-stündige extrakorporale Hämo-perfusion mit Aktivkohle eingeleitet. Da CCl_4 aufgrund seiner ausgeprägten Lipidlöslichkeit rasch resorbiert wird, bewegt sich der Blutspiegel des Giftes kurz nach der akuten Phase (2 - 3 Stunden) nunmehr an der Nachweisgrenze. Eine Entfernung aus der Blutbahn ist daher nur innerhalb dieses kurzen Zeitraums möglich.

Die Ausscheidung von CCl_4 wurde durch beständige osmotische Diurese mit Mannitol unterstützt. 8 Bluttransfusionen (3., 4., 5., 7., 8., 11., 16. und 22. Tag p. e.), hochdosierte Steroidtherapie 2 g (1. - 3. Tag p. e.), 1 g (4. - 8. Tag p. e.), 0,5 g (9. - 11. Tag p. e.), 0,1 g (12. - 19. Tag p. e.) sowie ständige Mannitolzufuhr (10 g/24 Std. während 2. - 19. Tag p. e.) wurden zusätzlich als Therapie durchgeführt.

Am 4. - 5. Tag kam es zu einem maximalen Transaminasenanstieg (SGPT 4000 U/l; SGOT 1000 U/l). Bemerkenswert ist insbesondere der Einfluß der Therapie auf die Nierenfunktion: zu keinem Zeitpunkt bestand eine Oligo-Anurie oder ein Anstieg der Retentionswerte. Die anfänglich auf 1/3 der Norm reduzierte Kreatinin-Clearance normalisierte sich zunehmend. Der Ammoniakspiegel bewegte sich zwischen 50 - 80 mg %, der Höchstwert (9. Tag) betrug 102 mg %, so daß zu keinem Zeitpunkt die Gefahr eines Komas drohte. Um über die klinischen Parameter hinaus weiteren Aufschluß über die Effizienz der Methode zu gewinnen, wurde die Menge des absorbierten CCl_4 im Kohlefilter mittels Dampfextraktion und Hochvakuumdestillation bestimmt. Hierbei ließ sich nur eine CCl_4 -Konzentration unter 150 ppm nachweisen. Aufgrund dieses Ergebnisses war eine zusätzliche Erfolgskontrolle der Methode angezeigt.

Dazu wurden 1400 ml Citratblut mit 2 ml CCl_4 angereichert und im geschlossenen System mit einer Geschwindigkeit von 220 ml/min über eine Kohlepatrone 2 Stunden rezirkuliert. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden gleichzeitig vor und nach der Kohlepatrone Proben entnommen und gaschromatographisch auf ihren Lösungsmittelgehalt untersucht. Hierbei ergab sich eine Clearance zwischen 163-220 ml/min; der Mittelwert lag bei 190 ml/min.

Aus den dargestellten Untersuchungen läßt sich schließen, daß die extrakorporale Hämo-perfusion über Aktivkohle, zumindest in der Initialphase der Behandlung einer akuten CCl_4 -Vergiftung das Verfahren der Wahl darstellt. Dabei bleibt grundsätzlich zu bedenken, daß die Dialysierbarkeit von CCl_4 aufgrund von dessen geringer Wasserlöslichkeit bzw. des hohen Verteilungskoeffizienten (lipide/wässrige Phase) problematisch ist. Eine Verbesserung der Elimination könnte hiermit durch Änderung in der Relation der Verteilungsvolumina lipide/wässrige Phase zugunsten der wässrigen Phase erzielt werden.

Hinsichtlich der "extrakorporalen Hämoperfusion über Aktivkohle" muß einschränkend festgestellt werden, daß die Absorption an Aktivkohle nicht für Lösungsmittel schlechthin, sondern nur für CCl_4 und Trichloräthylen eindeutig nachgewiesen ist. Die Erfolgskontrolle durch das Clearance-Verfahren gibt weiterhin nur die Verhältnisse in vitro, nicht aber in vivo wieder.

Die Durchführung von Hämoperfusion, Peritoneal- und Hämodialyse kann einen erheblichen Abfall des Kaliumspiegels, sowie allgemeine Alkalisierung im Serum zur Folge haben. Dieser erwünschte therapeutische Effekt bezüglich der zunächst bestehenden Hyperkaliämie bei akutem Nierenversagen wirft für die Digitalistherapie das Problem auf, daß infolge des absinkenden Kaliumspiegels die Erregbarkeit des digitalisierten Herzens pathologisch gesteigert ist. Eine Kontrolle des Herzrhythmus ist daher erforderlich (25). Im Polyurischen Stadium ist wegen der Ausschwenkung von Elektrolyten gleichfalls eine Kontrolle des Serums K^+ , Cl^- sowie EKG-Kontrollen notwendig.

IX. 4. Behandlung der toxischen Leberschädigung (s. Kap. XI. "Anhang")

Zur Prophylaxe bzw. Bekämpfung bereits eingetretener Leberschäden wird vielfach die "Große Lebertherapie" empfohlen (34), bestehend aus Darmsterilisation, Blutungsprophylaxe, Elektrolyt-Vitamin und Cortisonzufuhr, sowie Dauerinfusionen mit Glucose und Laevulose. Aufgrund des bereits Dargestellten muß diese therapeutische Richtlinie in zwei Punkten differenziert werden:

1) Flüssigkeitszufuhr.

Die Infusionstherapie hat sich nach der Entwicklung der renalen Ausscheidungsleistung zu richten, ist daher nur solange sinnvoll, wie keine Anzeichen des bei CCl_4 -Ver-

giftungen häufig auftretenden akuten Nierenversagen vorliegen.

2) Cortisontherapie.

Da besonders bei oralen CCl_4 -Vergiftungen häufig gastro-intestinale Blutungen auftreten, empfiehlt DUME 1969 (17) aufgrund der katabolen Corticosteroidwirkung eine strenge Indikation dieser Medikamente. Er konnte an den von ihm dargestellten Fallbeispielen zeigen, daß trotz Verzichts auf den Einsatz von Corticosteroiden bereits eine Woche p. e. eine Normalisierung der Transaminasenwerte eintrat.

Die Entgiftungsfunktion der Leber wird im Rahmen der Lebertherapie auf mehreren Wegen entlastet (20):

- 1) Durch proteinarme Diät wird die Ammoniakbildung reduziert.
- 2) Einschränkung der intestinalen ammoniakbildenden Darmflora durch orale Zufuhr von antibiotischen Mitteln (schwer resorbierbare Antibiotika wie z. B. Humatin)
- 3) Herbeiführung von Diarrhoe zur Verminderung der enteralen Ammoniakresorption durch Gabe von Laktulose (Bifite-ral). Es handelt sich dabei um ein synthetisches Disaccharid, welches nicht resorbiert wird und den Stuhl ansäuert. Durch die Ansäuerung wird die Bakterienflora im Dickdarm verändert, damit der Anfall toxischer Substanzen vermindert.
- 4) Abführmaßnahmen (z. B. Magnesiumsulfat) und Reinigung des Dickdarms durch Einläufe.

IX. 5. Neue therapeutische Wege im Bereich der Therapie der Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff

Die Gabe von Antidoten gegen die toxischen Wirkungen von CCl_4 bzw. dessen Metaboliten wurde in den letzten Jahren experimentell und in geringem Umfang auch klinisch intensiv untersucht (7, 15, 36, 40).

Die vorwiegend anhand von Tierexperimenten gewonnenen Einsichten lassen noch keine Aussage über die klinische Relevanz dieser Behandlungsmethode zu. Wo Antidote in der Klinik zum Einsatz gelangten (4), läßt sich aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und mangels Überprüfung der Therapie unter kontrollierten Bedingungen gleichfalls kein abschließendes Urteil fällen. Daher werden im folgenden nur die Prinzipien der Wirkungsweise von bisher untersuchten Antidotem dargestellt, sowie Verlauf und Resultat der Therapie einer CCl_4 -Vergiftung mit Glutathion referiert.

IX. 5.1. Verhinderung der Entstehung von Radikalen -

Antidote: Disulfiram, N, N-Diphenyl-phenylen-diamin (DPPD), C_2S , Pyrazol, SKF-525 A, Cysteamin

Die Voraussetzung der toxischen Wirksamkeit von CCl_4 ist dessen metabolische Umsetzung in der Leber, wobei freie Radikale (CCl_3) entstehen. Dieser Prozeß kann durch sog. "Antioxidantien" an verschiedenen Punkten unterbunden werden.

- 1) Durch Verhinderung der irreversiblen Bindung von CCl_4 an die Membranphospholipide der Mikrosomen. Aus diesem Prinzip soll sich die Wirkung von DPPD erklären (15). Seine Wirkung als Antidot ist jedoch umstritten. In vivo-Versuche an Ratten zeigten, daß DPPD nur in beschränktem Umfang und kurzfristig, unter bestimmten experimentellen Bedingungen den CCl_4 -Gehalt der Leber senkt (15). Dasselbe Wirkungsprinzip wird, allerdings in ähnlich umstrittener Weise wie bei DPPD, Pyrazol und Cysteamin zugeschrieben (14).
- 2) Die Reduktion der Bildung von CCl_4 -Radikalen ist gleichfalls möglich durch die Hemmung des oxidierenden Cytochrom-P-450 Systems, bzw. durch die Inhibition mikrosomaler Enzyme, die für die Funktionsfähigkeit dieses Systems erforderlich sind (15).
Disulfiram wurde aufgrund dieser Wirkung bereits thera-

peutisch eingesetzt, so daß im akuten Vergiftungsfall die sofortige Gabe von 1,5 - 2 g empfohlen wird (34), sowie 0,5 - 1 g per os täglich im Verlauf der Therapie. Der gleiche Wirkungsmechanismus wird SKF-525 A zugeschrieben (34).

- 3) Ein weiteres Wirkungsprinzip besteht in der Unterbrechung der durch CCl_4 -Metaboliten ausgelösten Kette der "Auto-oxidation". In diesem Sinne wurden im Tierversuch Alpha-Tocopherol, Theophyllin, Methionin, Guanin und Xanthin (42) mit Erfolg verwendet. Weiter ergab sich nach Gabe von Antihistaminika aus der Gruppe der Phenothiazine (z. B. Promethazin) zum gleichen Zeitpunkt und 6 Stunden nach CCl_4 -Exposition bei Ratten histopathologisch eine deutliche Verminderung der Lebernekrose. Ähnlich wirksam war die intraperitoneale Gabe von Nikotinsäure, Tryptophan 2 Tage nach CCl_4 -Intoxikation bei Ratten (42).

Der experimentelle Nachweis der Wirksamkeit von Antioxidantien wurde zunächst nur in vitro-Versuchen erbracht. Spätere Versuche in vivo, wie auch die Überprüfung bereits durchgeführter Tierversuche in vivo ließen hingegen Zweifel über die Wirksamkeit dieser Substanzen als Antidote bei der CCl_4 -Vergiftung aufkommen. So wurde beispielsweise nachgewiesen, daß Alpha-Tocopherol weder den Prozeß der "Auto-oxidation", noch die irreversible Bindung an die Membranlipide und auch nicht die Resorption von CCl_4 beeinflusst. So beschränkt sich auch die Wirkung von Promethazin auf eine Verzögerung der CCl_4 -Resorption, sowie auf eine Stabilisierung der Leberzellmembran (15).

IX. 3.2. Einschränkung der toxischen Wirkungen von CCl_4 auf das Leberparenchym durch Stabilisierung der Leberzellmembran

In diesem Sinne sollen Phenothiazine als Antidot bei der

CCl_4 -Vergiftung wirken, allerdings mehr im Sinne eines Aufschubs, nicht eines dauerhaften und vollständigen Schutzes gegen die Lebernekrose (14).

In vitro-Experimente ergaben, daß Pyrazol und Phenylbutazon einen stabilisierenden Effekt auf die Lysosomen der Rattenleberzelle haben und dadurch die nekrotisierende Wirkung von CCl_4 abschwächen. Für Phenylbutazon ergab sich der gleiche Effekt bei Versuchen in vivo (42).

Auch die Zufuhr von Calcium bewirkt einen gewissen Membranschutz der Leberzellen. Es wurde daher eine tägliche parenterale Zufuhr von 20 ml einer 10 % Ca^{2+} -Lösung empfohlen (34).

IX. 5.3. Einschränkung der toxischen Wirkungen von CCl_4 durch "Radikalfänger", die die beim Metabolismus von CCl_4 entstehenden Radikale binden.

Es wurde bei Schädigung der Leber infolge Chloroform-Anästhesie, wie auch bei der Therapie der CCl_4 -Vergiftung molekularer Sauerstoff eingesetzt. Der Grundgedanke hierbei ist, daß die freien CCl_4 -Metaboliten eine höhere Affinität zu den Sauerstoffmolekülen als zu den Phospholipiden der Zellmembran haben (34). Phenothiazine enthalten einen ringgebundenen Schwefel, der mit freien Radikalen Komplexe bilden kann. Auch bei Sulfhydrylverbindungen dient die SH-Gruppe als Radikalfänger. Eine detaillierte in vitro-Studie (22) weist Dithiocarb (Diäthylthiocarb) als wirksames Antidot gegen Leberschäden durch CCl_4 -Metaboliten aus; ebenso soll es Mäuse gegen die Wirkungen oraler Gaben von CCl_4 schützen. Die Schutzwirkung beruht auf der Hemmung der durch CCl_4 hervorgerufenen Lipidperoxidation. Auch ist bekannt, daß Dithiocarb bei experimenteller CCl_4 -Vergiftung die Zerstörung (Cytochrom-P-450, NADPH-Cytochrom-C-Reduktase, Epoxidhydrase) in der Leber verhindert und hemmt.

Die Äquilibration von hämoglobinfrei perfundierten Rattenlebern mit CCl_4 -Lösung ergab die bekannten dosisabhängigen Wirkungen: Leberschwellung, Kaliumverlust, Einengung der Strombahn. Diese Effekte wurden durch Dithiocarb dosisabhängig vermindert. An isolierten Hepatozyten konnte Dithiocarb dieselben Wirkungen vollständig hemmen. Glutathion war bei Teilen des Experiments in vergleichbaren Dosen meist unwirksam.

Zur Bekämpfung der mit CCl_4 -Vergiftung einhergehenden Leberverfettung wurden im Tierexperiment lipotrope Substanzen angewandt (14). Methionin und Cystein wirken in diesem Sinne, indem sie Methylgruppen für die Cholinsynthese zur Verfügung stellen. Ebenso wird Cholin therapeutisch eingesetzt. Cholin fungiert als Vorstufe und Methylgruppendonator zur Synthese der Blutplasmalipoproteine, die einen hohen Anteil an lecithinhaltigen Lipiden aufweisen.

In Rattenversuchen wurde nachgewiesen (36), daß Aminoacetonitril über einen unbekannten Mechanismus, die sich nach Gabe von CCl_4 ausbildende Leberfibrose hemmt. Die durch CCl_4 verursachte Steigerung der Menge des Leberkollagens sowie des Leberglykosaminoglykons wird durch diesen Wirkstoff unterbunden.

Die therapeutische Anwendung von Immunsuppressiva wie Azathioprin (Imunorek^R) und 6-Mercaptopurin als Maßnahme gegen die durch CCl_4 induzierte Leberzirrhose scheint nach den bisherigen systematischen Tierversuchen nicht angezeigt (7, 41).

Über die klinische Anwendung von Glutathion, welches ebenfalls in die Gruppe der "Radikalfänger" einzuordnen ist, liegt eine Untersuchung von BACKWINKEL 1974 (4) vor, der diese Substanz bei einem 42-jährigen Patienten nach oraler Aufnahme von 200 ml CCl_4 verwendete. Der klinische Verlauf

war in diesem Fall, trotz der wenige Stunden nach Exposition durchgeführten Magenspülung und Instillation mit Tierkohle, sowie der über 4 Stunden durchgeführten Hämodialyse neben der üblichen Leberschutztherapie (Laevulose, Vitamin-D-Komplex, Konakion^R) durch progrediente Verschlechterung des Krankheitsbildes gekennzeichnet. Simultan mit der Leberschädigung (2. Tag: Prothrombin 16 %; SGOT 13000 U/l; SGPT 2500 U/l) entwickelte sich als Ausdruck einer toxischen Nierenschädigung eine Niereninsuffizienz mit erheblicher Retention harnpflichtiger Substanzen (2. Tag: Kreatinin 4,4 mg %, 4. Tag: 8,6 mg %).

Als therapeutische Maßnahme wurde zunächst zur Hemmung des fremdstoffmetabolisierenden Enzymsystems in der Leber Antabys^R (Disulfiram) verabreicht.

Zusätzlich wurde ab dem 2. Tag p. e. über 15 Tage 6 g/Tag Glutathion in 250 ml Aqua bidest gelöst parenteral verabreicht.

Die Verabreichungsdauer erklärt sich aus der langen Halbwertszeit von CCl_4 (1800 Stunden), so daß hiermit der Tatsache Rechnung getragen wurde, daß aus dem Fettgewebe nachfließen- des CCl_4 noch über Tage von den Leberzellen metabolisiert und kontinuierlich zu Nekrosen der Leberzellen führen kann. Nach Beginn der Glutathion-Therapie wurde eine kontinuierliche Besserung der laborchemischen Daten beobachtet: SGOT: 2. Tag: 13500 U/l, 4. Tag: 4375 U/l, 5. Tag: 550 U/l, 12. Tag 31 U/l; Prothrombin: 2. Tag 16 %, 5. Tag 37 %, 20. Tag 96 %; Kreatinin; 2. Tag: 4,4 mg %, 7. Tag 4,8 mg %, 20. Tag 1,62 mg %.

Zwei Tage nach Beginn der Glutathiontherapie (4. Tag p. e.) wurde wegen der persistierenden Retention harnpflichtiger Substanzen und zur Elimination der an Glutathion gebundenen

CCl_4 -Radikale (CCl_3) (Molgewicht von Glutathion 307,2; daher dialysabel) eine 2. vierstündige Hämodialyse durchgeführt. Während der Glutathiontherapie gab es keine Anzeichen, die auf eine Unverträglichkeit hindeuteten.

X SICHERHEITSBESTIMMUNGEN

In Betrieben, wo CCl_4 oder CCl_4 -haltige Arbeitsstoffe zur Anwendung gelangen, kann durch Beachtung folgender Sicherheitsvorschriften die Gefahr durch Vergiftungsunfälle auf ein Minimum begrenzt werden.

- Die Räume (dies gilt auch bei Verwendung im Haushalt) sollten gut belüftet sein. Zusätzlich sollten Waschgelegenheiten vorhanden sein. Es empfiehlt sich der Einbau eines lösungsmittelbeständigen Fußbodens. Zur Verringerung der kutanen Resorption sollte eine Personendusche eingerichtet werden. Eine Augenspülflasche muß für Erstmaßnahmen bereitstehen.
- Offene Flammen, UV-Strahlung, glühende Teile unbedingt vermeiden. Striktes Rauchverbot!
- Apparaturen grundsätzlich in abgedecktem Zustand verwenden. Bei Kontakt mit Alkali, Erdalkali und diversen Metallpulvern besteht Explosionsgefahr.
- Abfälle nicht in den Ausguß schütten. Verschüttetes CCl_4 mit Flüssigkeitsbinder absaugen.
- Keine Nahrungsmittel im Arbeitsraum!
- Bei der Arbeit soll undurchlässige Schutzkleidung getragen werden. Dazu gehören Schutzhandschuhe aus PVA, Schutzbrille, bei höheren Konzentrationen Atemschutzgerät mit Filter.
- Die Arbeitszeit bei CCl_4 -Kontakt soll höchstens 8 Stunden täglich betragen. Beschäftigungsverbot für

Alkoholiker und Hautkranke, sowie für Personen mit Leber- und Nierenschäden.

- Behälter mit CCl_4 sind nach der "Arbeitsstoffverordnung" dauerhaft zu kennzeichnen: "Gift", Stoffnamen, Gefahrenhinweis R 58 = "Ernste Vergiftungsgefahr bei Einatmen, Verschlucken, Berührung auf der Haut". Im Brand- und Schadensfall: Behälter mit Sprühwasser kühlen, CCl_4 brennt nicht:

Umweltmaßnahmen:

- 1) Trinkwassergefährdung besteht bereits bei Auslaufen geringer Mengen in den Untergrund!

Daher:

- 2) bei Straßentransport: Bestimmungen entsprechend Gefahrgut V Str. bzw. Unfallmerkblatt CEFIC.

XI ANHANG: FALLBERICHT EINES PATIENTEN MIT AKUTER TETRA- CHLORKOHLNSTOFFVERGIFTUNG UND LETALEM AUSGANG

XI. 1. Beispiel: Patient W. T. (1354/79)

XI. 1.1. Anamnese:

73-jähriger Patient, nahm nach Angaben der Ehefrau in alkoholisiertem Zustand 50 - 100 ml eines CCl_4 -haltigen Reinigungsmittels zu sich. Er wurde etwa eine Stunde später mit dem Notarzt auf die Toxikologische Abteilung des Klinikums Rechts der Isar eingeliefert.

XI. 1.2. Frühere Erkrankungen:

Neben einer koronaren Herzerkrankung bei Zustand nach Myo-

kardinfarkt (vor 6 Jahren, Reinfarkt vor 4 Jahren) bestand bei dem Patienten eine bradyarrhythmische Herzinsuffizienz. Medikamentös war er mit Digitalis, Chinidin und Beta-Blockern eingestellt. Seit einem Jahr traten transitorische ischämische Attacken aufgrund cerebraler Minderdurchblutung auf; deswegen Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern. Weiterhin seit Jahren Chronische Emphysebronchitis. Ebenfalls langjähriger Alkoholabusus.

XI.1.3. Aufnahmebefund:

Komagrad nach REED II - III. In der Ausatemluft Gemisch von Alkoholgeruch und süßlichem Geruch.

Kein Erbrechen, keine Abwehrspannung, keine Diarrhoe, Leber vergrößert und hart.

RR 130/80; Puls 80/min.

Atemwege frei; regelmäßige und oberflächliche Atmung.

XI.1.4. Toxikologische Diagnostik:

Giftnachweis anhand folgender Asservate:

- sofort nach Aufnahme: Chromometrische Gasanalyse der mitgebrachten Giftprobe: positiv
- in der ersten Stunde nach der Aufnahme: Nachweis halogener Kohlenwasserstoffe mit der Fuijwara-Reaktion in Blut und Magensaft
- in der dritten Stunde nach Aufnahme: Giftnachweis im Urin mit der Fuijwara-Reaktion negativ
- in der 1., 9., 20., 24. Stunde nach Aufnahme: positiver Giftnachweis mit dem Dräger-Gasspürgerät
- in der 19. Stunde nach Aufnahme: positiver Giftnachweis im Stuhl

X. 1.5. Überblick über das klinische Bild zwischen Gift- aufnahme und Exitus:

Während der 47 Tage andauernden intensivmedizinischen Behandlung bot der Patient das typische Bild einer schweren Vergiftung mit CCl_4 , deren Verlauf infolge vorbestehender alkoholtoxischer Leberschädigung besonders schwerwiegend war. Bereits innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme kam es aufgrund eines massiven Leberzellschadens zu einem maximalen Anstieg der Transaminasen im Blut, hepatozellulärem Ikterus, sowie schweren Gerinnungsstörungen (s. Abb. 7). Gleichzeitig entwickelte sich ein akutes Nierenversagen sowie Proteinurie und Hämaturie als weitere Zeichen der renalen Schädigung. Das Nierenversagen blieb während des gesamten Krankheitsverlaufes bestehen. Die Störungen der Blutgerinnung als Folge des durch das Gift eingetretenen akuten Leberversagens führten zu Blutungen im Gastrointestinalbereich, wobei zunächst blutige Diarrhoen im Wechsel mit Teerstühlen, später Magenblutungen auftraten. Im letzten Drittel des Krankheitsverlaufes kamen spontane Blutungen aus Mund und Nase hinzu. Es trat immer wieder eine substitutionsbedürftige Blutungsanämie auf. Ein zunehmender Ascites entwickelte sich (s. Vorgeschichte, v. a. Leberzirrhose).

Bei vorbestehender Emphysembretritis trat nach einer Woche eine beidseitige Pneumonie im Mittel- und Unterfeld auf. Kardiale Komplikationen ergaben sich in Form von tachy- und bradykarden Rhythmusstörungen (Ventrikuläre und Supraventrikuläre Extrasystolen: Blockierungen der AV-Überleitung).

Die Blutdruckwerte schwankten sehr von anfänglich hypertonen bis später hypotonen Werten.

Die Bewußtseinslage des Patienten war als Folge der Vergiftung und später der Akuten Leberinsuffizienz (bei stark vorgeschädigter Leber) im Verlauf der letzten 3 Wochen stark

eingeschränkt. Zusätzlich muß ein Alkoholentzugssyndrom diskutiert werden.

Ein typisches Leberzerfalls- und Ausfallskoma bestand nicht (siehe Sektionsbericht).

XI. 1.6. Komplikationen:

XI. 1.6.1. Niere:

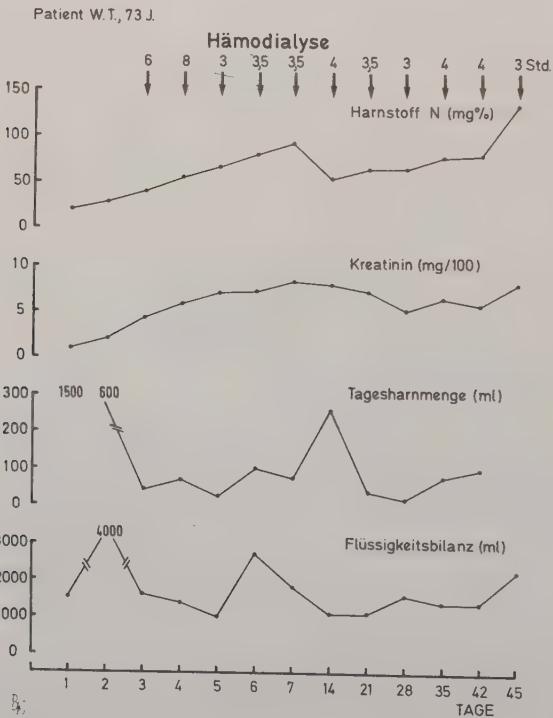


Abb. 1: (Pat. W. T.) Akute Niereninsuffizienz -
Therapie mit Hämodialyse

Bereits 48 Stunden nach Aufnahme Beginn eines Akuten Nierenversagens mit Oligo-Anurie von 45 ml/Tag (Abb. 1). Zunehmend positive Flüssigkeitsbilanz, ständig ansteigendes Kreatinin und Harnstoff-N. Verschlechterung der pulmonalen Situation (sichtbar an Blutgasen). Deswegen Beginn mit Hämodialysen über Scribner-Shunt. Die Niereninsuffizienz zwang zu ständigen Dialysen (s. Abb. 1). Die Flüssigkeitstherapie gestaltete sich entsprechend schwierig.

XI.1.6.2. Gastrointestinale Symptome:

Massive Diarrhoen mit blutigen Stühlen, starken Blähungen, Entwicklung eines Ascites sowie Magenblutungen. Der Bauchumfang, bei Aufnahme 90 cm, nahm bereits in der 2. Woche auf 101 cm zu. Eine Entlastung des Ascites wurde aufgrund der pulmonalen Situation erforderlich. (In der 6. Woche insgesamt 6 l Flüssigkeit abgelassen.)

Die blutigen, wässrigen Stühle traten am 5. Tag nach Aufnahme auf und hielten, im Wechsel mit Teerstühlen, während des gesamten Krankheitsverlaufes an. Blutungen aus der Magensonde setzten zu Beginn der 6. Woche ein und dauerten bis zuletzt an.

XI.1.6.3. Herz und Kreislauf:

Rhythmusstörungen (besonders Tachy- aber auch Bradyarrhythmien, Ventrikuläre und Supraventrikuläre Extrasystolen, Blockierungen der AV-Überleitung); Störungen der Kreislaufregulation mit Hypotonie im Verlauf der ersten beiden Wochen, Stabilisierung des Kreislaufes in der 2. - 5. Woche und zunehmende Kreislaufinsuffizienz ab der 7. Woche.

XI. 1.6.4. Lungen:



Abb. 2: Röntgenbild vom 39. Tag nach der Aufnahme:

Abb. 2: Betaufnahme mit den Zeichen einer "fluid lung".
Schmetterlingsartige, diffuse interstitielle
Verschattung.

Die pO_2 -Werte waren an diesem Tag:
vor Dialyse: 31 mm Hg; nach Dialyse: 39 mm Hg.
(Bild freundlicherweise überlassen vom
Institut für Röntgendiagnostik der Technischen
Universität München, Klinikum Rechts der Isar,
Direktor: Prof. Dr. med. H. Anacker)

Bereits am 4. Tag röntgenologische Zeichen eines inter-
stitiellen Lungenödems. Zunehmende Klebsiellenpneumonie,
die sich vor allem auf den rechten Mittellappen auswei-
tete. Am Ende der 6. Woche flächenhafte Infiltrate über
beiden Lungen. Klinisch bis zuletzt Atemnot bei immer
weiter abfallenden pO_2 -Werten.

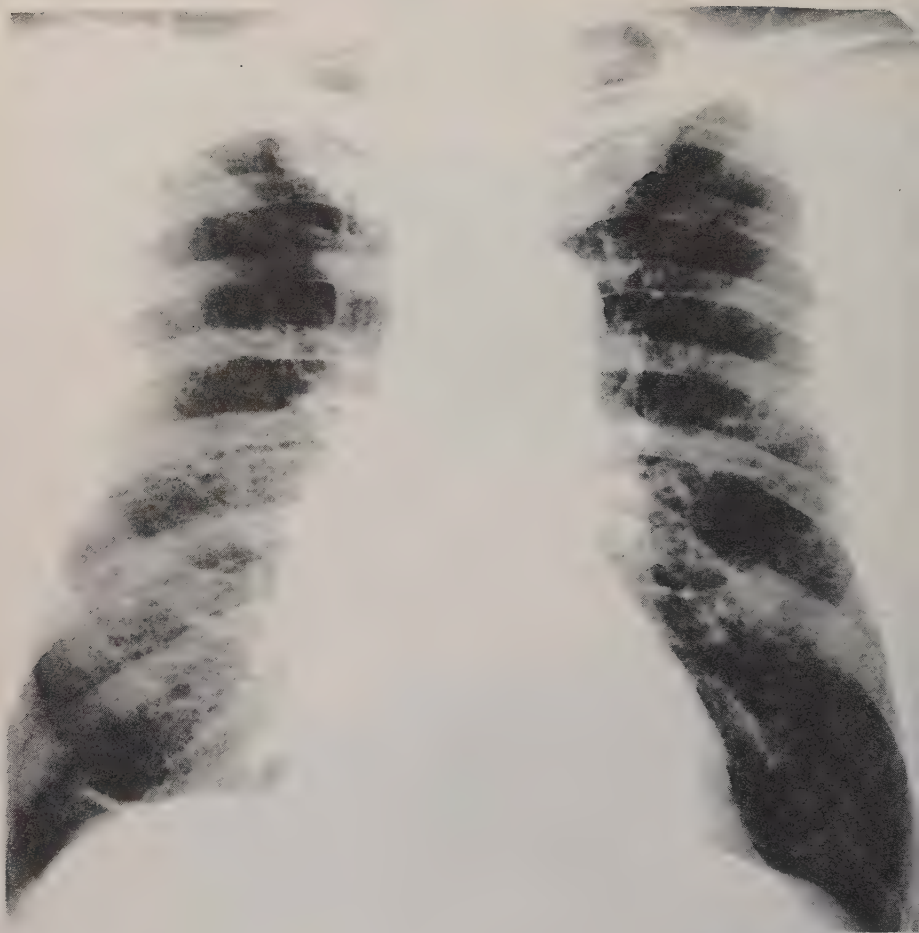


Abb. 3: Zum Vergleich zu Abb. 2 die Aufnahme eines ap Thorax zwei Jahre zuvor, als der Patient mit einem Herzinfarkt in einem auswärtigen Krankenhaus lag. (Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt vom KKH Starnberg)

XI.1.6.5. Bewußtseinslage / Neurologischer Status:

Der Patient war im Verlauf der ersten 4 Wochen meist ansprechbar und orientiert, zeitweise verwirrt. Zu Beginn der 4. Woche Enzephalopathie Stadium I sowie eine vorwiegend sensible Polyneuropathie. Im folgenden Zunahme von Verwirrtheit, Apathie, Desorientierung. Das EEG zu Beginn der 7. Woche zeigte eine generalisierte Frequenzabnahme. In der letzten Woche war der Patient nahezu vollständig eingetrübt (s. Abb. 4 - 6)

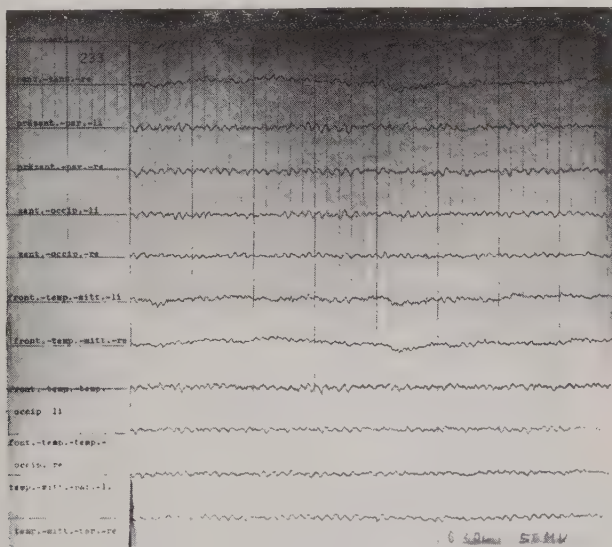


Abb. 4: EEG-Nr. 1976/77

Pat.: männl., 59 Jahre

V. a. Enzephalopathie, geringgradige Allgemeinveränderungen

(vgl. S. 91 a)

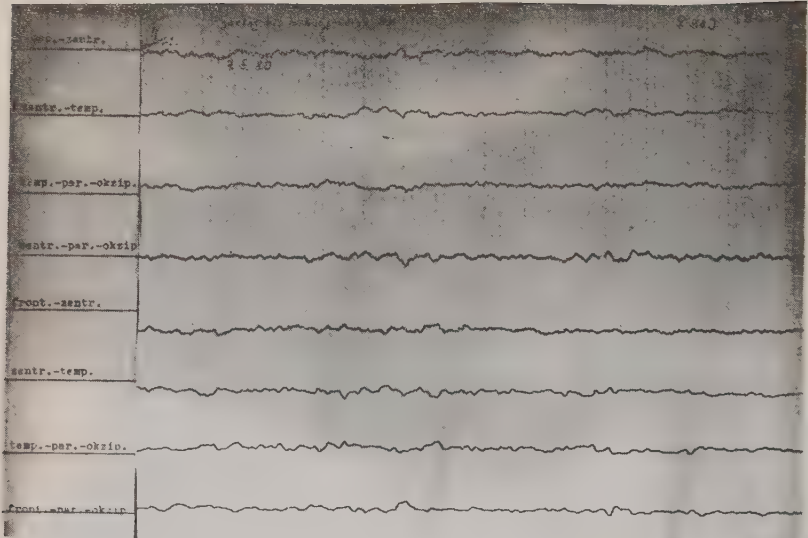


Abb. 5: EEG-Nr. 665/80

Pat.: weibl., 58 Jahre

V. a. Enzephalopathie, gering- bis mittel-
gradige Allgemeinveränderungen

(Befund mit Coma hepaticum, Stadium II - III
Vereinbar)

(vgl. S. 92 a)

160.93.4.3.1
13.12.18

6.55.1

front-zent.-li

233

front-zent.-re

przent.-par.-li

przent.-par.-re

zent.-occip.-li

zent.-occip.-re

front-temp.-mitt.-li

front-temp.-mitt.-re

front-temp.-temp.-

occip li

font-temp-temp.-

occip. re

temp.-mitt.-par.-li

temp.-mitt.-par.-re

6.3.24

50.41

- 92a -
front.-zentr.

gering bis mäßigste AV
45.80

9543.188

zentr.-temp.

temp.-par.-okzip.

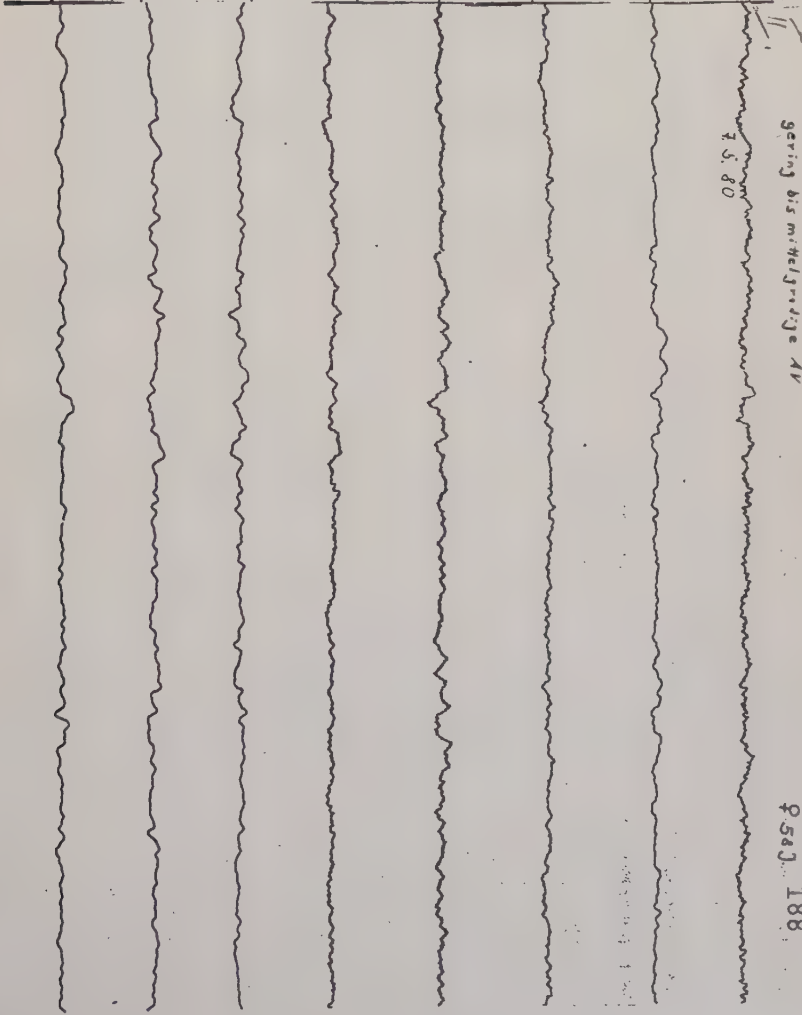
zentr.-par.-okzip

front.-zentr.

zentr.-temp.

temp.-par.-okzip.

front.-par.-okzip



(- 93a -)

115 P. 58 J

5.480

front.-zentr.

zentr.-temp.

temp.-per.-okzip.

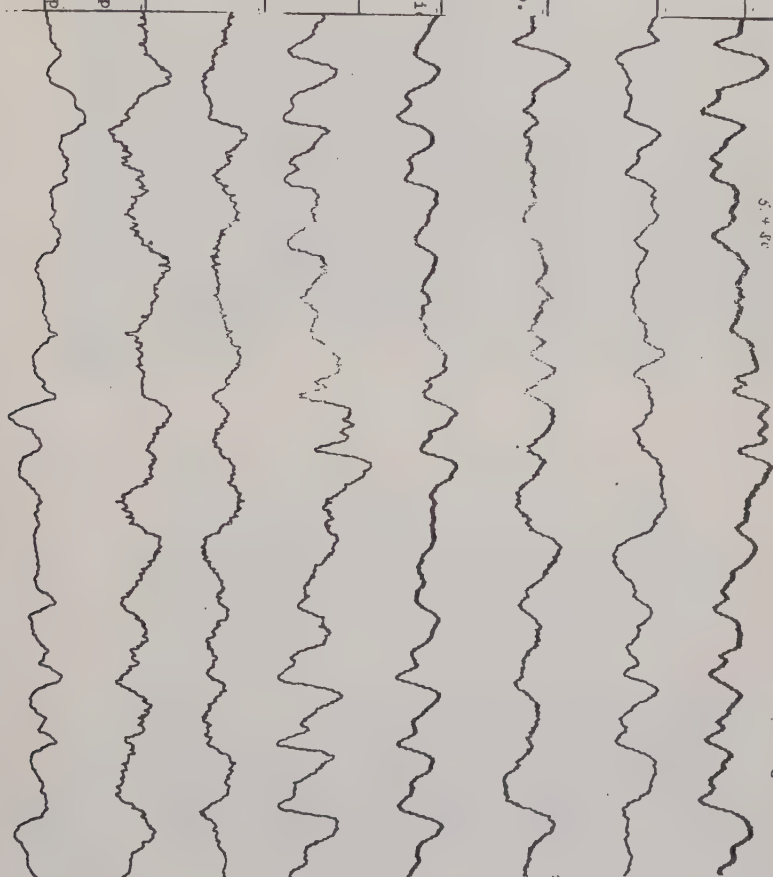
zentr.-per.-okzip.

front.-zentr.

zentr.-temp.

temp.-per.-okzip.

front.-per.-okzip.



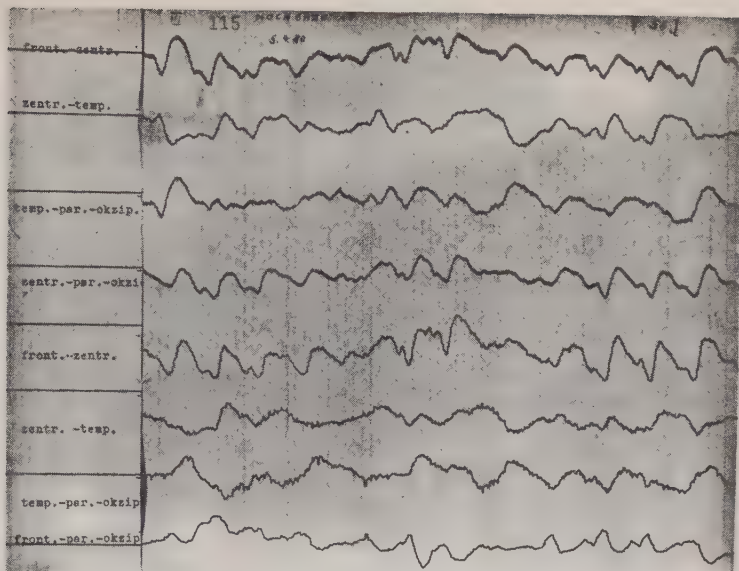


Abb. 6: EEG-Nr. 645/80

Pat.: weibl. 58 Jahre

V. a. Enzephalopathie, hochgradige Allgemein-
veränderungen

(Befund mit Coma hepaticum, Stadium II - III
vereinbar)

(vgl. S. 93 a)

(Ausschnitte aus den EEG-Streifen (Abb. 4 - 6)
freundlicherweise überlassen und befundet:

Frau Dr. BIEL, Neurologische Klinik der Techni-
schen Universität München, Möhlstraße 28)

XI. 1.6.6. Störungen der Blutgerinnung:

Bereits am ersten Tag nach Aufnahme kam es zu schweren Störungen der Blutgerinnung mit Veränderungen der extrinsischen und intrinsischen Überwachungsparameter (PPT, TZ, Quick), entsprechendem Absinken der Gerinnungsfaktoren sowie der Fibrinogenkonzentration. Durch beständige Substitutionstherapie, insbesondere mit Antithrombin III (AT III) gelang es im folgenden, die Faktoren- und Fibrinogenkonzentration im Bereich einer hämostatischen Mindestkonzentration zu halten.

XI. 2. Kontrollen:

Übliche Herz/Kreislaufkontrollen.

Blutwerte 6 - 12-stündlich (Leberwerte, Retentionswerte, Gerinnungsparameter, Blutgase, Blutzucker).

Urinbilanzierung 8 - 24-stündlich.

Neurologischer Status: 2 mal täglich Schriftprobe.

Gastrointestinalbereich: täglich Bestimmung der Stuhlmenge; Nachweis von Blut im Stuhl; 2 mal täglich Messung des Bauchumfangs.

XI. 3. Therapeutische Übersicht:

XI. 3.1. Giftelimination:

- 1) Magenspülung mit Paraffinum subliquidum (nach 0,5 mg Atropin i. v.);
Kohle, Glaubersalz

- 2) Forcierte Abatmung:

Vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum 2. Tag nach Aufnahme

6 l O₂ + 5 % CO₂; vom 2. - 6. Tag nach Aufnahme 11 l
O₂ + 5 % CO₂ (s. Abb. 7).

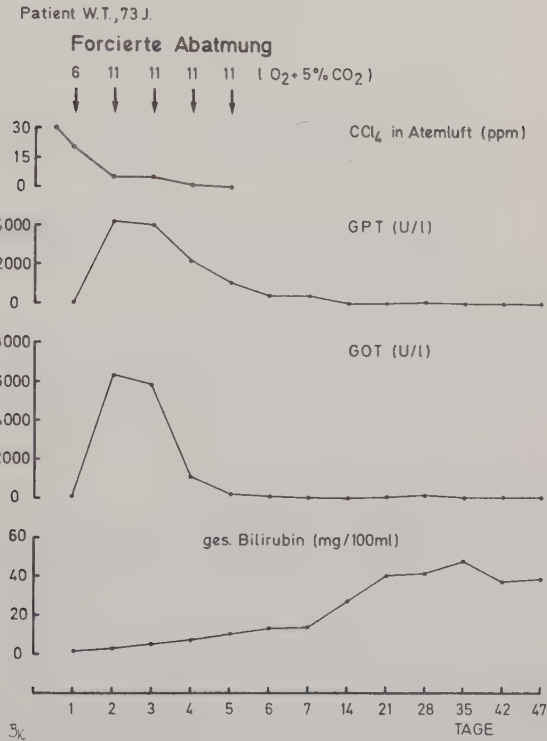


Abb. 7: (Pat. W. T.) Akutes Leberversagen -
Therapie mit forcierter Abatmung

XI.3.2. Konservative Behandlung des akuten Leberversagens
(referiert nach Privatdozent Dr. Vogel)

- Absolute Eiweißkarenz
- Sorgfältiges Monitoring des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes
- Angepaßte Aminosäureinfusion (reich an Valin, Leucin, Isoleucin) 50 g/Tag
- Orale Lactulosegabe (Bifiteral 6-stündlich) und schwer resorbierbare Antibiotika (Humatin 1 g/Std.)
- Ulcusprophylaxe mit Cimetidine (Tagamed 4 x 1/2 Ampulle) und Gastrozepin (2 x 1/2 Ampulle)
- Vitamin-K-Infusion 10 - 20 mg/Tag
- Gerinnungstherapie (s. Anhang)

XI.3.3. Behandlung der übrigen Komplikationen:

1) Hämodialysen (s. Abb. 1)

Hämodialysen wurden ab dem 5. Tag nach Aufnahme in der Abteilung Nephrologie/Dialyse, II. Med. Klinik (OA PD Dr. Kopp) nahezu täglich durchgeführt. Wiederholt Absetzen bzw. Unterbrechung der Dialysen wegen RR-Abfall. Während der Dialysen wurde Humanalbumin zugeführt; wegen zunehmender Hypotonie zusätzlich Gabe von Dopamin.

2) Beatmung

Nach Einstellung der Forcierten Abatmung erfolgte aufgrund der bestehenden Hypoxämie Sauerstoffzufuhr über die Nasensonde: bis Ende der 2. Woche 2 l O₂/min; ab Mitte der 4. Woche bis zur 6. Woche 3 - 4 l/min, ab Anfang der 7. Woche wegen zunehmender respiratorischer Insuffizienz nach nasaler Intubation assistierte Beatmung

mit 15 l O₂/min 70 % O₂, Atemfrequenz 30/min.

Während der letzten 4 Tage Beatmung mit PEEP + 5 bis + 6 bei Zufuhr von 14 l/min 90 % O₂.

3) Säure-Basen-Haushalt

Die Maßnahmen zum Ausgleich des Säure-Basen-Haushaltes entsprachen der Behandlung derjenigen Komplikationen im Krankheitsverlauf, die als Störgrößen auf den Säure-Basen-Haushalt wirken: Akutes Nierenversagen, Akute Leberinsuffizienz, Diarrhoe, respiratorische Insuffizienz, Hyper- und Hypoglykämische Zustände.

4) Maßnahmen zur Behandlung der Blutungen

Frischblutkonserven, Erythrozyten-Konzentrate,
"fresh frozen-Plasma"

5) Maßnahmen zur Einstellung des Blutzuckerspiegels

Bei hyperglykämischen Zuständen: Altinsulin 1 - 3 IE/
Std. über Perfusor (50 IE ACTRAPID in 49 ml HAEMACCEL).

Bei hypoglykämischen Zuständen: Glucose 50 % als Infusion.

XI. 4. Histopathologische und makropathologische Befunde
(Sektionsprotokoll 177/79)

XI. 4.1. Leber:

Massiver Leberparenchymschaden (Gewicht der Leber 2080 g).
Histologisch: Großflächige Leberzellnekrosen und multiple
Gallethromben. Hämorrhagischer Ascites (700 ml). Schwerer
allgemeiner Ikterus der Haut und der Inneren Organe (s.
Abb. 8).



Abb. 8: Makropathologischer Befund der Leber (s. XI. 4.1.)
Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt vom
Institut für Allg. Pathologie der Technischen
Universität München, Klinikum Rechts der Isar,
Dir.: Prof. Dr. med. W. Gössner

XI. 4.2. Gastrointestinalbereich:

Multiple bis pfennigstückgroße Erosionen im Bereich des
gesamten Dickdarms. Teerstuhl im Kolon.

XI. 4.3. Lungen:

Stauung und Ödem der Lungen. Basale Hypostasen und Atelek-
tasen. Hämorrhagischer Pleuraerguß bds. (rechts 600 ml,
links 350 ml). Multiple punktförmige und flächige Blutun-
gen subpleural.

XI. 4.4. Nieren:

Trübe Schwellung der Nieren. Ikterische Nephrose.
Geringgradige Arteriolosklerose.



Abb. 9: Makropathologischer Befund der Nieren (s. IX. 4.4.)
Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt vom
Institut für Allg. Pathologie und Pathologische
Anatomie der Technischen Universität München,
Klinikum Rechts der Isar,
Dir.: Prof. Dr. med. W. Gössner

XI. 4.5. Gehirn:

Hirnödem. Druckkonus an den Kleinhirntonsillen.

XI. 4.6. Sonstige Befunde:

- Herz: Hochgradige stenosierende Coronararteriosklerose
- Gefäße: Hochgradige allgemeine Arteriosklerose der gesamten Aorta und der großen Gefäße mit ulcerierten und verkalkten atheromatösen Beeten.

XI. 5. Todesursache:

Herz- und Kreislaufversagen bei Leber- und Niereninsuffizienz.

XI. 6. Epikrise:

Der Verlauf der CCl_4 -Vergiftung bei dem Patienten T. W. kann nicht isoliert unter dem Gesichtspunkt der Intoxikation gesehen werden. Mit in Betracht gezogen werden muß bei dem Patienten die Organvorschädigung, die den Erkrankungsablauf entscheidend bestimmte und die damit die Prognose von vorneherein ungünstig gestaltete. So ist die allgemeine schwere Gefäßsklerose an allen Organen und damit nicht nur an den Koronararterien vorhanden gewesen. Die damit ständig vorhandene Sauerstoffunterversorgung begünstigte sicher die Giftwirkung. Das im Vergleich zu ähnlichen Vergiftungen bei jüngeren Patienten und elastischen Gefäßen vorhandene Nierenversagen verlief so wegen der genannten Gefäßkomponente schwer und zwang zu langer Dialysetherapie. Eine Dialysetherapie mit den Volumenschwankungen zwischen den Dialysen und auch während des extrakorporalen Bypasses ist von Patienten mit Koronarer Herzerkrankung als problematisch und komplikationsreich bekannt. Zusätzlich sind die Flüssigkeitsverschiebungen bei dem Patienten T. W. schwer beurteilbar und therapierbar gewesen aus der Sicht der Leber, wo eine ohnehin komplizierte Elektrolyt- und Eiweißverschiebung vorhanden war.

Vor der CCl_4 -Vergiftung bestand schon eine Zirrhose der Leber mit vorhandenen Aszites (Arztbrief von früherem KHA wegen HI).

Auf diese schwerste Leberschädigung kommt nun die Vergiftung und löst einen zusätzlichen Nekroseschub aus. Erstaunlich (und für die zukünftige Therapie läßt dies hoffen) war die Gerinnungssubstitution und die gelungene Aufrechterhaltung der Haemostase auf dem Faktoren- und Fibrinogenbereich, so daß von den Laborwerten her von einer haemostatischen Mindestkonzentration gesprochen werden konnte. Neu war, und dies ist besonders an dem hier geschilderten Fall ersichtlich, wie wichtig die Inhibitorfunktion des Antithrombin III ist. Insgesamt ist der lange Verlauf unter der doch möglichen Kompensation der Funktionen von Niere durch Dialyse und Gerinnungs- sowie Eiweißsubstitutionen der gestörten Leberfunktionen zu sehen. Die gestörte arterielle Blutversorgung infolge der schweren Sklerose konnte nicht behoben werden, sie war für den Patienten im gesamten rückblickend gesehen der limitierende Faktor.

XII DAS AKUTE LEBERVERSAGEN BEI DER VERGIFTUNG MIT TETRA CHLORKOHLENSTOFF - THERAPIE MIT ANTITHROMBIN III

NEUERE ERGEBNISSE (1)

XII. 1. Leber und Haemostase:

Die Leber nimmt innerhalb des Haemostasesystems eine zentrale Rolle ein:

In den Leberzellen werden die meisten Gerinnungsfaktoren gebildet (Ausnahme: Faktor VIII). Fibrinogen, das Sub-

(1) ref. nach PD Dr. Vogel; s. a. Lit. Verz. (53 - 55)

strat der Gerinnungsenzymkette, ist ebenfalls leberabhängig. Weiterhin werden Inhibitoren (z. B. AT III) und Faktoren des fibrinolytischen Systems in den Hepatozyten synthetisiert. Aktivierte Faktoren und inaktive Faktoren-Inhibitorenkomplexe werden durch das RES, das zu 80 % in der Leber lokalisiert ist, aus der Zirkulation entfernt. Beim akuten Leberversagen kommt es daher zu komplexen Haemostasestörungen.

XII. 2. Akutes Leberversagen (ALV):

Das akute Leberversagen (ALV) ist definiert als akute und schwere Störung der Leberfunktion, ausgelöst durch eine massive Lebernekrose.

Das ALV einer bis zum Zeitpunkt der Erkrankung gesunden Leber, ist glücklicherweise ein seltenes Ereignis. Es kann während des Verlaufes von Infektionen (Hepatitis) und Intoxikationen (Halogen-Kohlenwasserstoffe, Knollenblätterpilzvergiftungen und Medikamente) auftreten. Eine seltene Ursache ist die idiopathische Schwangerschaftsfettleber, und ganz selten ist das ätiologisch noch unbekannte "Reye-Syndrom" bei Kindern. Die Letalität des ALV ist trotz aller medikamentöser und technischer Anstrengungen noch sehr hoch: Nur etwa 10 - 20 % der Patienten überleben das endogene Leberkoma, den klinischen Folgezustand eines ALV.

Die Überlebenschancen eines Patienten mit ALV liegen in der großen Regenerationsfähigkeit der Leber. Die therapeutische Schwierigkeit besteht allerdings in der Überbrückung der Zeitspanne, während der sich aus noch überlebenden Leberzellen genügend neue Zellen regeneriert haben. Die Prognose einer regenerierten Leber ist im Hinblick auf ihre zukünftige Funktion sehr günstig.

XII. 3. Leber, Verbrauchskoagulopathie (DIG) und AT III:

Beim akuten Leberversagen besteht eine mit der Schwere der Erkrankung korrelierende Bildungsstörung der Faktoren und Inhibitoren der Gerinnung und der Fibrinolyse. Eine zusätzliche Umsatzstörung (Verbrauchskoagulopathie) kann die Aktivität dieser Faktoren weiter herabsetzen. Die Verbrauchskoagulopathie (Synonym: disseminierte intravasculäre Gerinnung = DIG) wird durch die aus zerfallenden Hepatozyten frei werdenden Substanzen ausgelöst und unterhalten. Zu dem schon vorhandenen Synthesedefekt tritt ein stark prokoagulatorisch wirkendes Potential hinzu. Folgen dieser komplexen Störung sind Mikrothrombosierungen und schließlich, nach Verbrauch der Gerinnungsfaktoren, Blutungen. Eine "Fibrinierung" der Mikrozirkulation eines Organs hat das Versagen der Organfunktion zur Folge.

Die Verbrauchskoagulopathie ist keine eigenständige Erkrankung, sondern ein Zustand des Gerinnungssystems bei unterschiedlichen Grunderkrankungen. Die Aktivierung kann lokal oder systematisch erfolgen. Es kommt zu einem Verbrauch von plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren, sowie zu einer Veränderung der Thrombozytenzahl und -funktion.

Die DIG wird auch definiert als Eintritt von prokoagulatorischen Substanzen in das zirkulierende Blut, wenn freies intravasculäres Thrombin (Faktor IIa) entsteht. Thrombin führt zu einer Thrombozytenaggregation, außerdem entstehen Fibrinmonomere. Die weitere Konsequenz ist eine Fibrinablagerung in der Mikrozirkulation, die dann das Organversagen infolge O₂-Mangels einleitet. Man unterscheidet einen akuten, subakuten und einen chronischen Verbrauch. Die jeweilige Verlaufsform wird durch die Intensität sowie durch die Dauer der Aktivierung bestimmt.

Im Verlaufe einer DIG kommt es zu einem Absinken der AT III-Aktivität und -Konzentration. Die normalerweise vorhandene physiologische Halbwertszeit von 60 Stunden für AT III im menschlichen Plasma ist während einer DIG wesentlich verkürzt. Das zeitliche Ausmaß des Absinkens des AT III-Spiegels ist ein Gradmesser für die Stärke der DIG. Die einzig wirksame Therapie einer DIG besteht im Ausschalten der auslösenden Ursachen. Bei einer Vergiftung, die zu einer Leberzellnekrose führt, bedeutet dies eine möglichst rasche Giftelimination. Eine unterstützende Therapie zur Aufrechterhaltung der Blutzirkulation und zur Verhinderung einer Mikrothrombosierung. Diese muß zu einem Zeitpunkt geschehen, zu dem noch genügend AT III vorhanden ist, das in seiner Wirkung durch Heparin verstärkt werden kann. Oberstes Prinzip ist es, eine Organfibrinierung zu verhindern. Voraussetzung dafür ist eine frühzeitige Diagnosestellung.

XIII ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit über "Die Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff" bringt zunächst einen Überblick über die physikalisch-chemischen Daten des Giftes, sowie seine daraus abgeleiteten Anwendungsbereiche. Im Privatbereich findet CCl_4 als Bestandteil von Kühlmitteln, Pflanzenschutzmitteln, Insektiziden und vor allem als Reinigungsmittel Verwendung. Seine industrielle Bedeutung liegt vor allem in der Anwendung als Lösungsmittel, aber auch für verschiedene Syntheseverfahren (Nylon-7-Synthese etc.) wird CCl_4 benötigt. Der Nachweis von CCl_4 wird in Gewebeproben und Körperflüssigkeiten v. a. mit der Fuijwara-Reaktion bzw. ihren Modifikationen und Weiterentwicklungen durchgeführt. Nachweis in der Atemluft mit dem Dräger-Gasspürgerät. Weitere Nachweismöglichkeiten mittels Infrarotanalyse und Gaschromatographie.

Unter den pharmakokinetischen Eigenschaften ist die geringe Löslichkeit im Blut sowie die vorwiegend pulmonale Ausscheidung als unverändertes CCl_4 hervorzuheben, da sie Konsequenzen für die Therapie der Vergiftung hat (Effizienz) der CO_2 -induzierten Hyperpnoe; geringe Wirksamkeit der Hämodialyse hinsichtlich der Giftelimination).

Hauptangriffspunkt der toxischen Wirkung von CCl_4 sind Leber und Niere. Wirkungsmechanismus an der Leber: Aktivierung von CCl_4 zu reaktionsfähigen Radikalen. Hierauf autokatalytische Lipoperoxidation an den mehrfach ungesättigten Fettsäuren des ER: Entstehung von Fettsäureradikalen, autokatalytische Fortpflanzung des Prozesses, an dessen Ende Membranschädigung und Zellnekrose stehen. Wirkungsmechanismus an der Niere: ischämische Schädigung der Tubulusepithelien infolge der Wirkung des Giftes auf den Kreislauf (akute Kreislaufinsuffizienz), sowie direkte toxische Wirkung von CCl_4 auf die Epithelien v.a. des

distalen Tubulus.

Förderung der Giftwirkung v. a. durch vorbestehende Leber- und Nierenschädigung, Herz-Kreislaufferkrankungen, Alkohol- und Barbituratabusus.

Klinisches Bild der akuten Vergiftung mit CCl_4 :

Einteilung in drei Stadien:

- 1) Präanarkose-Stadium: Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit (besonders bei inhalatorischer Vergiftung); bei oraler Vergiftung: brennendes Gefühl im Bereich der Speisewege, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abdominale Koliken, Steigerung bis zum klinischen Bild des Ileus
- 2) "Symptomfreies Intervall"
- 3) Hepato-renales Stadium
 - a) Leber
Anstieg der Transaminasen (SGOT, SGPT). Geschwindigkeit und Höhe des Anstiegs dosisabhängig. Lebervergrößerung, Ikterus, Störungen der Blutgerinnung mit Veränderung der extrinsischen und intrinsischen Überwachungsparameter (besonders betroffen Faktoren II, V, VII, IX, X).
 - b) Niere
Akutes nephrotoxisches Nierenversagen mit Oligo-Anurie (Absinken von Kreatinin-Clearance, 24-Stunden-Urin, Hämaturie, Proteinurie, Albuminurie).

Subakute und chronische Vergiftung mit CCl_4 : Unterschied zur akuten Vergiftung liegt in der uncharakteristischen Ausprägung der klinischen Symptomatik. Im Tierexperiment wurde der Nachweis geführt, daß langdauernde Zufuhr des Giftes zu Schäden besonders an der Leber führt (Zirrhotischer Umbau der Leber). In der Literatur sind über die chronische Vergiftung mit CCl_4 keine eindeutigen Hinweise über Spätschäden.

Therapie:

Im Frühstadium: Schnelle Giftelimination mittels Magenspülung und forcierter Abatmung.

Behandlung des Akuten Nierenversagens: Hämodialyse, verbesserte Methode mit der extrakorporalen Hämo-perfusion durch Filter mit Aktivkohle. Flüssigkeitsbilanzierung, Einschränkung der K-Zufuhr, Ausgleich des Säure-Basen-Haushalts.

Behandlung des Akuten Leberversagens: strenge Leberdiät, Darmsterilisation (Humatin, Bifiteral), Zufuhr essentieller Aminosäuren, Vitamin K.

Falls Störungen der Blutgerinnung auftreten, soll statt hoher Heparindosen eine Kombination von low-dose-Heparinisierung und AT III-Substitution durchgeführt werden. Das Kapitel XI (Anhang) in dieser Arbeit bringt hierzu den Fall einer schweren Vergiftung mit CCl_4 , wo es mittels dieses therapeutischen Prinzips gelang, über mehrere Wochen eine hämostatische Mindestkonzentration hinsichtlich der Faktoren- und Fibrinogenkonzentrationen aufrechtzuerhalten, sowie das Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnung zu verhindern.

Die Therapie mit Antidoten steht noch im experimentellen Vorstadium. Soweit im klinischen Bereich von ihr Gebrauch gemacht wurde (Disulfiram, Glutathion), ist ihre Wirksamkeit umstritten.

XIV VERZEICHNISSE

1. Verzeichnis der Referenzwerte

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. A. Oberdorfer) und Hämatologisches Labor (Abteilungs-
vorsteher: Prof. Dr. med. J. Rastetter) der I. Medizini-
schen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität
München (Direktor: Prof. Dr. med. H. Blömer)

Serumenzyme:

SGOT :	Männer:	bis	18 U/l
	Frauen:	bis	15 U/l
SGPT :	Männer:	bis	23 U/l
	Frauen:	bis	17 U/l

Andere Parameter:

BUN	6 - 22	mg/100 ml
Gesamt-Protein	6,0 - 8,0	mg/100 ml
Gesamtbilirubin	bis 1,2	mg/100 ml
Kreatinin	0,4 - 1,2	mg/100 ml
Glukose	70 - 100	mg/100 ml
Hb	12,5 - 18,0	mg/100 ml
	11,5 - 16,4	mg/100 ml
Hk	40 - 48	Vol. %
	36 - 42	Vol. %

Thrombozyten	150 - 300.000 mm^{-3}
Leukozyten	3000 - 10.000 mm^{-3}
PTT	bis 45 sec.
Quick	70 - 100 %
Thrombinzeit	11 - 13 sec.
Fibrinogen	200 - 450 mg/100 ml
Faktor II	70 - 100 %
Faktor VII	70 - 100 %

Blutgaswerte:

pH	7,37 - 7,44
pO ₂	bis 50 Jahre: 80 - 99 Torr (mmHg) 10,64 - 13,167 kPa über 50 Jahre: 70 - 90 Torr (mmHg) 9,31 - 11,97 kPa
pCO ₂	32 - 44 mmHg / 4,256 - 5,852 kPa
HCO ₃	23 - 28 mmol/l
CO ₂ (total)	24 - 29 mmol/l
BE	± 2,4 mmol/l (bezogen auf die jeweilige Hämoglobin-Konzentration)

2. Verzeichnis der Abkürzungen

AT III	Antithrombin III
BUN	Blood Urea Nitrogen (Blut-Harnstoff-Stickstoff)
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung; englisch: disseminated intravascular coagulation = DIC
SGOT	Serum Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
SGPT	Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin-Konzentration
Hk	Hämatokrit-Wert
LD ₅₀	Letal dosis ₅₀ = Tödliche Dosis für 50 % der Versuchstiere
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
p. e.	post expositionem = nach der Exposition
ppm	parts per million = Teile pro Million (CCl ₄ : 1ppm = 6,5 mg/cm ³ Luft)
ER	Endoplasmatisches Reticulum

<u>3. Verzeichnis der Abbildungen:</u>	Seite
Abb. 1: (Pat. W. T.) Akute Niereninsuffizienz - Therapie mit Hämodialyse	86
Abb. 2: Röntgenbild vom 39. Tag nach der Aufnahme. Bettaufnahme mit den Zeichen einer "fluid lung". Schmetterlingsartige, diffuse interstitielle Verschattung.	88
Abb. 3: Zum Vergleich zu Abb. 2 die Aufnahme eines ap Thorax zwei Jahre vorher, als der Patient mit einem Herzinfarkt in einem auswärtigen Kranken- haus lag.	90
Abb. 4: EEG-Nr. 1976/77 Pat.: männl., 59 Jahre V. a. Enzephalopathie, geringgradige Allgemein- veränderungen	91
Abb. 5: EEG-Nr. 665/80 Pat.: weibl., 58 Jahre V. a. Enzephalopathie, gering- bis mittel- gradige Allgemeinveränderungen (Befund mit Coma hepaticum, Stadium II - III vereinbar)	92
Abb. 6: EEG-Nr. 645/80 Pat.: weibl., 58 Jahre V. a. Enzephalopathie, hochgradige Allgemein- veränderungen (Befund mit Coma hepaticum, Stadium II - III vereinbar)	93
Abb. 7: (Pat. W. T.) Akutes Leberversagen - Therapie mit forcierter Abatmung	95
Abb. 8: Makropathologischer Befund der Leber	98
Abb. 9: Makropathologischer Befund der Nieren	99

XIII. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN LITERATUR

- 1) ALSTON Hepatic and renal complications
arising from accidental carbon
tetrachloride poisoning in the
human subject
J.Clin.Path. 23 (1970) 249-253
- 2) ARENA Poisoning: Toxicology, Symptoms,
Treatment
Springfield, Illinois, USA
(1970) 142-144
- 3) ASSHAUER et al. Tetrachlorkohlenstoffvergiftung mit
Lebernekrose und akuter tubulärer
Niereninsuffizienz
Med.Welt 25 (1974) 752-754
- 4) BACKWINKEL Über die Behandlung einer akuten
Tetrachlorkohlenstoffvergiftung
mit Glutathion
Med.Welt 25 (1974) 752-754
- 5) BERG/FISCHER Akute Tetrachlorkohlenstoffvergiftung
M.Med.W.schr. 118 (1976) 1173-1176
- 6) BJARNSON Carbon tetrachloride poisoning in
Reykjavik and vicinity
Archiv f. Toxikol. 23 (1968) 112-121
- 7) BORON The effect of hydrocortisone and
6-mercaptopurine on liver tissue in
the course of experimental intoxi-
cations of rabbits with CCl_4
Z.mikroskop.-anat.Forschung 88
(1974) 576-580

- 8) BROWNING Toxicity and metabolism of industrial solvents
Elsevier publishing company, Amsterdam-London-New York (1965) 173-185
- 9) CALLIGORO Electron-spin-resonance-study of homolytic cleavage of CCl_4 in rat liver, trichlormethyl-free radicals
Pharm.Res.Comm. (1975) 453-458
- 10) CURRY Poison detection in human organs
Springfield, Illinois, USA,
(1961) 123-127
- 11) CURRY Rapid screening of blood samples for volatile poisons by gas-chromatography
Nature (1962) 603-604
- 12) DAGORA Analytical methods in chemistry
J.Soc.Chem.Ind. 60, London 1941, 218-224
- 13) DAWBORN Acute Carbon tetrachloride poisoning
British Med. J. 19 (1961) 493-494
- 14) DE BRUIN Biochemical toxicology of environmental agents
Elsevier, North-Holland Biochemical Press (1976) 88-89, 186-188, 286-288, 534-535, 565-570, 580-581, 612-614, 655-660, 733-735, 864-867, 879-883, 1120-1137
- 15) DE FERREYA Diverse effects of antioxidants in CCl_4 -hepatotoxicity
Toxicol.Appl.Pharmacol. 32,3
(1975) 504-512

- 16) DAWBORN Halogenated hydrocarbon poisoning
Drug metabolism disposition 1
(1973) 176-178
- 17) DUME Klinik und Therapie der Tetrachlor-
kohlenstoffvergiftung
Dtsch.Med.W.schr. 34 (1969) 1646-1651
- 18) DUPONT A propos de 45 cas d'intoxication
au CCl_4
acta clinica belgica 30 (1975) 485-491
- 19) ECON Firmenhandbuch Chemische Industrie
1976-1978
- 20) EDEL "Akutes Nierenversagen" in "Therapie
Innerer Krankheiten"; Hg. E. Buchborn
Berlin, Heidelberg, New York
(1977) 148-151
- 21) FORTH/RUMMEL Pharmakologie und Toxikologie
Mannheim, Wien, Zürich (1977) 580-582
- 22) FRIMMER Hemmung hepatotoxischer Frühwirkungen
polyhalogenierter Kohlenwasserstoffe
durch Diathyldithiocarb
Anaesthesist 25 (1975) 89-96
- 23) GOODMAN/GILMAN The pharmacological basis of
therapeutics
New York (1975) 805-843
- 24) HATHWAY Chemical, biochemical and toxicolo-
gical differences between CCl_4 and
Chloroform
Arzneimittelforschung 24,2
(1974) 173-177

- 25) HERMS Behandlungsmöglichkeiten exogener
Vergiftungen mit der extrakorpo-
ralen Hämodialyse
Dtsch.Med.W.schr. 91 (1966) 2007-13

- 26) HUNOLD Poison detection
Z.Analyt.Chemie 179 (1961) 81-87

- 27) KINDLER Hyperventilationstherapie bei Pat.
mit Vergiftungen durch halogen.
Kohlenwasserstoffe; I. u. II. Mitteilg.
Intensivmedizin 14 (1977) 362 -447

- 28) KLEIN Perorale Tetrachlorkohlenstoff-
vergiftung
Med.Welt 11 (1966) 545-546

- 29) KORENKE/PRIBILLA Suizid durch einmalige Inhalation von
 CCl_4 mit Leukenzephalopathie
Arch.Toxicol. 25 (1969) 109-126

- 30) LEMBURG Vergiftungen mit Halogenierten Koh-
lenwasserstoffen; Pharmakokinetik,
Klinik, Therapie
Universitätskinderklinik 1, Dir.:
Prof.Dr. Harnack; Düsseldorf (1977)
(Kopie der Originalarbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt
von der Beratungsstelle für Vergiftungserscheinungen, Heubnerweg 6,
1000 Berlin 19)

- 31) Liste Gefährlicher Arbeitsstoffe 1976
Verlag Moderne Industrie München 1977

- 32) MASUDRA Effects of CCl_4 on the mark enzyme
activities and fine structures of
rat liver plasma membranes on
microsomes in vitro
Jap.J.Pharmacol. 25,2 (1975) 213-216

- 33) MC COLLISTER The absorption, distribution and elimination of radioactive CCl_4 by monkeys upon exposure to low vapor concentrations
J.Pharmacol.Ex.Therap. 102 (1951)
112-124
- 34) MOESCHLIN Klinik und Therapie der Vergiftungen
Stuttgart 1980. 238-243
- 35) MORRIN Acute tabular necrosis
Annals Internal Medicine 56
(1962) 925-930
- 36) NAKAMURA The effects of aminoacetonitrile and its derivative components of hepatic connective tissues in rats with chronic hepatic injury
Acta Hepato-Gastroenterol. 22
(1975) 78-84
- 37) NEW Acute renal failure associated with CCl_4 intoxication
JAMA 8(1962) 903-905
- 38) NIELSEN/LARSEN Acute renal failure due to CCl_4 poisoning
Acta medica Scand. 178 (1965) 363-374
- 39) VON OETTINGEN The halogenated hydrocarbons of industrial and toxicological importance
Amsterdam (1964) 107-171
- 40) PAQUET/KAMPHAUSEN The carbon tetrachloride hepatotoxicity as a model of liver damage
Acta Hepato-Gastroenterol 22 (1975)
84-88

- 41) RANEK The effects of azethioprine on CCl_4
-induced cirrhosis in the rat
Beitr.Path. 152 (1974) 66-73
- 42) RECKNAGEL Carbon tetrachloride hepatotoxicity
Pharmacol.Res. 19 (1967) 145-196
- 43) RÖMPPS Chemie-Lexikon
Stuttgart (1977) 3517-3518
- 44) SCHWARZBECK Über die Behandlung einer akuten
Tetrachlorkohlenstoffvergiftung
mit extrakorporaler Hämoperfusion
Arch.f.Toxikol. 35 (1976) 207-211
- 45) SLATER Necrogenic action of CCl_4 in the rat
Nature 209 (1966) 36-40
- 46) SPECKMANN Über Pankreasschädigung durch
Tetrachlorkohlenstoff
Ärztl.W.schrift 48 (1953) 1051-1052
- 47) STEIN Akute Tetrachlorkohlenstoffvergiftung
Dtsch.Gesundh.Wes. 25 (1970) 2308-14
- 48) STEWART Acute carbon tetrachloride intoxication
JAMA 183 (1963) 994-997
- 49) STEWART Infrared analysis of carbon tetra-
chloride and ethanol in blood
J.Lab.and Clin.Med. (1960) 148-155
- 50) STEWART Toxicology mechanisms and analytical
methods
Academic Press, New York-London
(1961) 575-578

- 51) ULLMANN Enzyklopädie der Technischen Chemie
München-Berlin (1977) 575-578
- 52) VILLARUEL The nature of the in vitro binding of
CCl₄ to microsomal lipids
Toxicol.Appl.Pharmacol. 33 (1975) 44-48
- 53) VOGEL/STEMBERGER/
FRITSCHER/FISCHER/
BOTTERMANN/BLÜMEL Management of Hemostase in Acute
Liver Failure; in "Thrombosis and
Haemostasis"; Abstracts VIIth Interna-
tional Congress on Thrombosis and Hemostasis
Stuttgart-New York (1979) 152
- 54) VOGEL/BOTTERMANN/
KUHNLENCORDT/FRIT-
SCHE/STEMBERGER/
BLÜMEL/FISCHER/
SCHLEICHER/VON
SOMMOGGY Antithrombin III (AT III) in der Be-
handlung von Gerinnungsstörungen
beim Akuten Leberversagen
Sonderdruck aus: Verhandlungen der
Deutschen Ges. für Innere Medizin
München (1979) 477-480
- 55) VOGEL/BOTTERMANN/
KUHNLENCORDT/RA-
KETTE/FISCHER/
STEMBERGER/BLÜMEL Heparinisierung bei temporärem Leber-
ersatz durch extrakorporale (Pavian-)
Leberperfusion zur Therapie des
Akuten Leberversagens
Sonderdruck aus: Experimentelle und
Klinische Hepatologie
Stuttgart-New York (1980) 227-231

D A N K S A G U N G

Dem ehemaligen Oberarzt der Toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik Rechts der Isar, Herrn Dr. Daunderer, danke ich für die Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. N. Weger danke ich für die Übernahme des Themas.

Herrn Privatdozent Dr. M. von Clarmann danke ich für Überlassung der Fälle.

L E B E N S L A U F

Geboren am 1.3. 1952 als Sohn des Sparkassenangestellten
Helmut Scheer und seiner Ehefrau Gerda, geb. Haase
in Rottweil/Neckar.

1959 - 1963 Besuch der Grundschule in Kirchheim/Teck,
Uhingen/Fils

1963 - 1971 Besuch des Gymnasiums in Karlsruhe, Calw/
Schwarzwald, Donauwörth

1971 Erwerb des Reifezeugnisses

1971 - 1972 Ziviler Ersatzdienst als Krankenpfleger
am Hauptkrankenhaus Augsburg

Wintersemester 1972 Einschreibung an der Ludwig-Maximi-
lians-Universität München für das
Studium der Fächer Chemie/Physik
(Höheres Lehramt)

Sommersemester 1974 Zulassung zum Studium der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Wintersemester 1980 Abschluß des Studiums der Humanmedizin
am 24. 4. 1980

Seit 15. 9. 80: Assistenzarzt an der Medizinischen
Klinik des Knappschaftskrankenhauses
(Universitätsklinik) Bochum

